

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-026601

(43)Date of publication of application : 29.01.2003

(51)Int.Cl. A61K 45/00
A61K 9/08
A61K 9/50
A61K 31/519
A61K 47/12
A61K 47/30
A61K 47/36
A61P 5/24
A61P 13/08
A61P 15/00
A61P 15/08
A61P 25/28
A61P 35/00
A61P 35/04
A61P 43/00
C07D495/04

(21)Application number : 2001-364107

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 29.11.2001

(72)Inventor : YAMAGATA YUTAKA
HATA YOSHIO

(30)Priority

Priority number : 2000362727 Priority date : 29.11.2000 Priority country : JP

(54) MEDICINAL COMPOSITION AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition wherein the release of a nonpeptidic GnRH agonist and antagonist having a particularly low solubility is accelerated.
SOLUTION: This composition comprises a hardly water-soluble nonpeptidic gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist and an aromatic hydroxycarboxylic acid or its salt.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-26601

(P2003-26601A)

(43) 公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 1
9/08		9/08	4 C 0 7 6
9/50		9/50	4 C 0 8 4
31/519		31/519	4 C 0 8 6
47/12		47/12	
審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 33 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-364107(P2001-364107)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成13年11月29日(2001.11.29)	(72) 発明者	山縣 豊 兵庫県神戸市須磨区道正台1丁目1番8-207号
(31) 優先権主張番号	特願2000-362727(P2000-362727)	(72) 発明者	畑 善夫 北海道茅部郡鹿部町字本別531番161
(32) 優先日	平成12年11月29日(2000.11.29)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外2名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬組成物およびその製造法

(57) 【要約】

【課題】 特に溶解度の低い非ペプチド性G n R Hアゴニストおよびアンタゴニストの放出を加速させた組成物を提供する。

【解決手段】 難水溶性非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を配合してなる組成物。

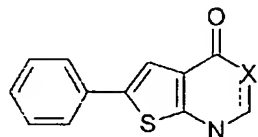
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 難水溶性非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を配合してなる組成物。

【請求項 2】 難水溶性非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニストの分子量が約 1,000 以下である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 難水溶性非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアンタゴニストが、式

【化 1】

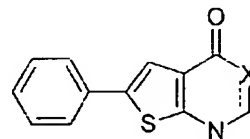


10

*〔式中、X は炭素原子または窒素原子を、 は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩である請求項 1 記載の組成物。

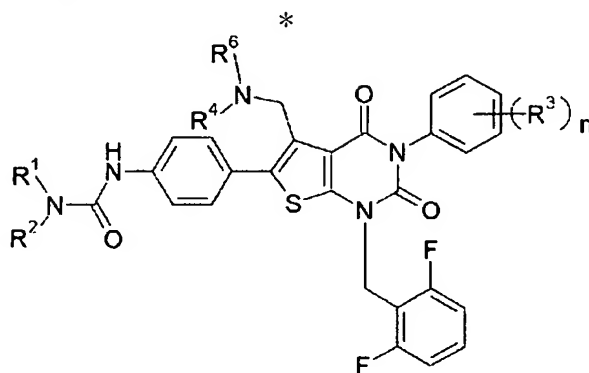
【請求項 4】 式

【化 2】



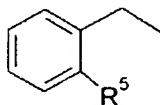
〔式中、X は炭素原子または窒素原子を、 は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩が、式

【化 3】



〔式中、R¹ および R² は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₄ アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい C₁₋₄ アルキル基を、R³ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよい C₁₋₄ アルコキシ基を示すか、または隣接する 2 つの R³ が連結して C₁₋₄ アルキレンジオキシ基を形成してもよく、R⁴ は水素原子または C₁₋₄ アルキル基を、R⁵ は置換基を有していてもよい C₁₋₄ アルキル基または式

【化 4】



〔式中、R⁵ は水素原子を示すか、または R⁴ と R⁵ とが連結して複素環を形成してもよい〕で表される基を、および n は 0 ないし 5 の整数を示す〕で表される化合物またはその塩である請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】 芳香族ヒドロキシカルボン酸がサリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸およびパモ酸から選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】 芳香族ヒドロキシカルボン酸がサリチル

酸である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】 芳香族ヒドロキシカルボン酸が 1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸または 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】 芳香族ヒドロキシカルボン酸がパモ酸である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】 芳香族ヒドロキシカルボン酸がサリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸およびパモ酸から選ばれる 2 種以上の混合物である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】 徐放性である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】 マイクロスフェアである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】 注射用である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 13】 注射用徐放性マイクロスフェアである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 14】 水溶性ポリマーを含有する水溶液と請求項 1 記載の組成物を組み合わせてなる注射用キット。

【請求項 15】 水溶性ポリマーがヒアルロン酸である請求項 1 記載の注射用キット。

【請求項 16】 性ホルモン依存性疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の組成物。

50

【請求項17】 性ホルモン依存性ガン、性ホルモン依存性ガンの骨転移、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病、不妊症、過敏性腸症候群またはホルモン非依存性でLH-RH感受性である良性もしくは悪性腫瘍の予防・治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤あるいは性ホルモン依存性ガン術後再発予防剤である請求項1記載の組成物。

【請求項18】 難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の溶媒に溶解または分散し、微粒化した後、該水に難混和性の溶媒を除去することを特徴とするマイクロスフェアの製造法。

【請求項19】 難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族カルボン酸またはその塩を配合してなるマイクロスフェア。

【請求項20】 芳香族カルボン酸が芳香族ヒドロキシカルボン酸である請求項19記載のマイクロスフェア。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬組成物およびその製造法に関する。詳細には、①性腺刺激ホルモン放出ホルモンの難水溶性非ペプチド性アゴニストまたはアンタゴニスト、および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を配合してなる徐放性組成物および②非ペプチド性生理活性物質および芳香族カルボン酸またはその塩を配合してなるマイクロスフェアに関する。

【0002】

【従来の技術】性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin releasing hormone) (以下、GnRHと称する) の非ペプチド性アゴニストおよびアンタゴニストは、328個のアミノ酸からなる分子量60,000の細胞膜を7回貫通するタイプのG蛋白共役型受容体 (GPCR: G protein-coupled receptor) であるGnRH受容体に結合し (ホルモンと臨床、第43巻、4号、347-352頁)、性腺刺激ホルモン (黄体形成ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン (FSH)) 放出を作動あるいは阻害する作用を持つ生理活性物質であり、現在精力的にその探索が行われている。ペプチド性GnRHアゴニストおよびアンタゴニストは既に臨床応用されており、その有効な薬効発現のためには持続放出現型製剤に調製することが有用であることが報告されている。これらの結果より、難水溶性非ペプチド性GnRH

アゴニストおよびアンタゴニストにおいても徐放剤として設計することが望まれている。難水溶性非ペプチド性薬物を持続放出させる製剤としては、例えば、以下の方法が報告されている。

1) リドカインと3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の塩 (特公昭57-34822号公報)。

2) リスペリドンとパモ酸との塩 (特表平8-509482号公報、WO 94/25460号公報)。

このように、難水溶性非ペプチド性生理活性物質の放出を制御するシステムが種々検討されている。

【0003】

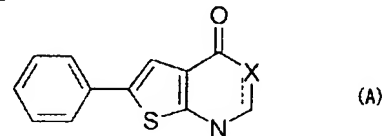
【発明が解決しようとする課題】このような事情に鑑み、本発明は、溶解度の低い非ペプチド性GnRHアゴニストおよびアンタゴニストの放出を加速させた組成物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の問題点を解決するため鋭意研究を進め、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストと芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩とを配合してなる組成物が、意外にも難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの放出を加速することを見いだした。そしてこれらの知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1) 難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を配合してなる組成物、(2) 難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの分子量が約1,000以下である前記(1)項記載の組成物、

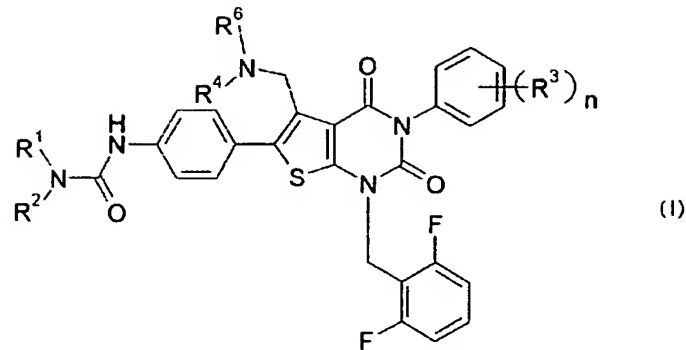
(3) 難水溶性非ペプチド性GnRHアンタゴニストが、式(A)

【化5】



【式中、Xは炭素原子または窒素原子を、---は単結合または二重結合を示す】で表される部分構造を有する化合物またはその塩 (以下、化合物(A)と略称する場合がある。) である前記(1)記載の組成物、(4) 化合物(A)が式(I)

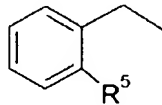
【化6】



(I)

【式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコシールカルボニル基または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基を、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基を示すか、または隣接する2つの R^3 が連結して C_{1-4} アルキレンジオキシ基を形成してもよく、 R^4 は水素原子または C_{1-4} アルキル基を、 R^5 は置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基または式

【化7】



(式中、 R^5 は水素原子を示すか、または R^4 と R^5 とが連結して複素環を形成してもよい) で表される基を、および n は0ないし5の整数を示す) で表される化合物 (以下、化合物 (I) と略称する場合がある。) またはその塩である前記 (4) 項記載の組成物、(5) 芳香族

ヒドロキシカルボン酸がサリチル酸、1-ヒドロキシー2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシー2-ナフトエ酸およびパモ酸から選ばれる1種または2種以上である前記 (1) 項記載の組成物、(6) 芳香族ヒドロキシカルボン酸がサリチル酸である前記 (1) 項記載の組成物、(7) 芳香族ヒドロキシカルボン酸が1-ヒドロキシー2-ナフトエ酸または3-ヒドロキシー2-ナフトエ酸である前記 (1) 項記載の組成物、(8) 芳香族ヒドロキシカルボン酸がパモ酸である前記 (1) 項記載の組成物、(9) 芳香族ヒドロキシカルボン酸がサリチル酸、1-ヒドロキシー2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシー2-ナフトエ酸およびパモ酸から選ばれる2種以上の混合物である前記 (1) 項記載の組成物、(10) 徐放性である前記 (1) 項記載の組成物、(11) マイクロスフェアである前記 (1) 項記載の組成物、(12) 注射用である前記 (1) 項記載の組成物、(13) 注射用徐放性マイクロスフェアである前記 (1) 項記載の組成物、(14) 水溶性ポリマーを含有する水溶液と前記 (1) 項記載の組成物を組み合わせてなる注射用キット、(15) 水溶性ポリマーがヒアルロン酸である前記 (1)

4) 項記載の注射用キット、(16) 性ホルモン依存性疾患の予防・治療剤である前記 (1) 項記載の組成物、

(17) 性ホルモン依存性ガン、性ホルモン依存性ガンの骨転移、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病、不妊症、過敏性腸症候群またはホルモン非依存性でLH-RH感受性である良性もしくは悪性腫瘍の予防・治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤あるいは性ホルモン依存性ガン術後再発予防剤である前記 (1) 項記載の組成物、(18) 難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の溶媒に溶解または分散し、微粒化した後、該水に難混和性の溶媒を除去することを特徴とするマイクロスフェアの製造法、

(19) 難水溶性非ペプチド性 G_nRH アゴニストまたはアンタゴニスト、および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を配合してなる組成物 (ただし、乳酸、グリコール酸のホモポリマーおよびコポリマーなどの生体内分解性ポリマーは含有しない。)、(20) 難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族カルボン酸またはその塩を配合してなるマイクロスフェア、(21) 芳香族カルボン酸が芳香族ヒドロキシカルボン酸である前記 (20) 項記載のマイクロスフェア、などを提供するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明に用いられる「難水溶性非ペプチド性 G_nRH アゴニストまたはアンタゴニスト」は、フリー体であっても塩であってもよい。該「塩」としては、例えば金属塩、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛塩などが挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタ

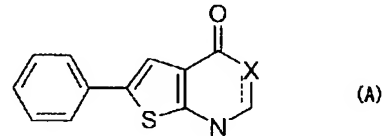
ンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0006】該「難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」は、薬理的に有用なものであればよく、好ましくは合成有機化合物などである。該「合成有機化合物」としては、例えば主として第3級アミンを有する親水性の部分と、鎖状または環状アルキル、芳香族基などの疎水性の高い部分を持つ化合物またはその塩などが挙げられる。具体例としては、塩基性かつ両親媒性薬物〔CAD (cationic amphiphilic drug) : ファルマコロジカル レビューズ (Pharmacological Reviews)、第42巻、4号、327-354頁等〕などが挙げられる。該「難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」が結合する受容体は、328個のアミノ酸からなる分子量60,000の細胞膜を7回貫通するタイプのG蛋白共役型受容体(GPCR: G protein-coupled receptor)であり、黄体ホルモン放出ホルモン(LH-RH)受容体とも呼ばれる。

【0007】該「難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」としては、分子量が約1,000以下、好ましくは約100以上900以下、さらに好ましくは約100以上800以下、特に好ましくは約100以上700以下の物質が好ましい。該「難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」の溶解度は、例えば0.01% (W/V) 以下、好ましくは0.005% (W/V) 以下、より好ましくは0.002% (W/V) 以下である。ここで溶解度とは、第14改正日本薬局方記載の第2液〔0.2Mリン*

* 酸緩衝液 (pH 約6.8)〕に、薬物を過剰に添加後、例えば Recipro Shaker (モデルSR-1、大洋科学工業(株)製)を用いて一分間に100回以上の振とうを、室温(約15ないし約25℃)にて、30分以上施した後、溶け残りの薬物を遠心分離して得られる上清中の薬物濃度を示す。GnRHアゴニストは、黄体形成ホルモン放出ホルモン: LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone) 様作用を有する。難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストとしては、難水溶性非ペプチド性GnRHアンタゴニストが好ましい。該「GnRHアンタゴニスト」としては、GnRH拮抗作用を有する化合物であればいずれでもよく、例えば、式

【化8】

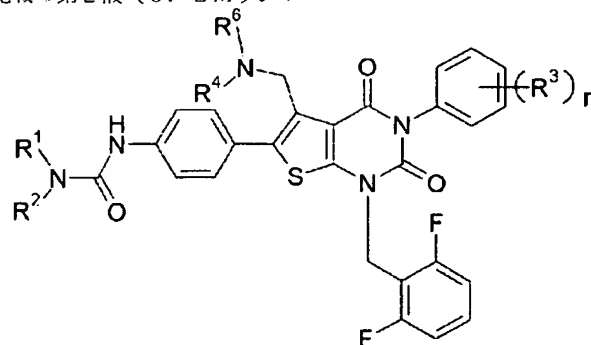


〔式中、Xは炭素原子または窒素原子を、---は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩(化合物(A))が挙げられる。化合物(A)として好ましい例としては、下記する例

〔I〕(化合物(I)またはその塩)、例〔II〕または例〔III〕などが挙げられる。またGnRH拮抗作用を有する化合物は前記の化合物(A)に限定されず、例えば例〔IV〕の化合物なども好ましい化合物として挙げられる。

【0008】例〔I〕

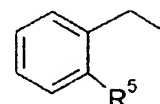
【化9】



〔式中、R¹およびR²は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよいC₁₋₄アルキル基を、R³は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示すか、または隣接する2つのR³が連結してC₁₋₄アルキレンジオキシ基を形成してもよく、R⁴は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を、R⁵は置換基

を有していてもよいC₁₋₄アルキル基または式

【化10】



〔式中、R⁴は水素原子を示すか、またはR⁴とR⁴とが連結して複素環を形成してもよい〕で表される基を、

およびnは0ないし5の整数を示す]で表される化合物またはその塩。R¹またはR²で示される「C₁₋₄ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち、C₁₋₃ アルコキシ基が好ましい。さらに好ましくはメトキシである。R¹またはR²で示される「C₁₋₄ アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。このうち、C₁₋₃ アルコキシカルボニル基が好ましい。さらに好ましくはメトキシカルボニルである。R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキル基」の「C₁₋₄ アルキル基」としては、例えば直鎖状C₁₋₄ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、分枝状C₃₋₄ アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが挙げられる。このうち、C₁₋₃ アルキル基が好ましい。とりわけ、エチルが好ましい。

【0009】R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキル基」の「置換基」としては、例えば(i)ヒドロキシ、(ii)C₁₋₇ アシルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどのC₁₋₆ アルキルカルボニルオキシなど)、(iii)ベンゾイルオキシ、(iv)C₁₋₆ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンジルオキシカルボニル、C₁₋₇ アシル(例、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₃ アルキルカルボニルなど)、C₁₋₄ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)およびC₁₋₃ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニルなど)などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基(例、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノなど)、(v)C₁₋₁₀ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなど)、(vi)C₃₋₇ シクロアルキルオキシカルボニルオキシ-C₁₋₃ アルコキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシなど)、(vii)C₁₋₃ アルコキシ-C₁₋₃ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシなど)などが挙げられる。このうち、ヒドロキシが好ましい。R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキル基」の「C₁₋₄ アルキル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。R¹およびR²は、

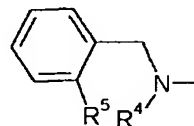
どちらか一方が水素原子、他方がC₁₋₃ アルコキシ基が好ましい。

【0010】R³で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。このうち塩素が好ましい。R³で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルコキシ基」の「C₁₋₄ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち、メトキシなどが好ましい。R³で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルコキシ基」の「置換基」としては、前記R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキル基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。このうちC₁₋₁₀ アルコキシ基が好ましく、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどのC₁₋₄ アルコキシ基が好ましい。該C₁₋₄ アルコキシ基は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。隣接する2つのR³が連結して形成する「C₁₋₄ アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが挙げられる。R³は、水素原子が好ましい。

【0011】R⁴で示される「C₁₋₄ アルキル基」としては、例えば直鎖状C₁₋₄ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、分枝状C₃₋₄ アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが挙げられる。このうちC₁₋₃ アルキル基が好ましい。とりわけ、メチルが好ましい。R⁵で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキル基」としては、R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキル基」と同様のものが挙げられる。

【0012】R⁴とR⁵とが連結して形成される「複素環」としては、5または6員含窒素複素環基が挙げられる。R⁴とR⁵とが連結するとき、式

【化11】



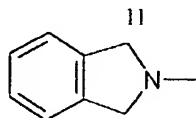
で表される基としては、例えば、式

【化12】



で表される基などが挙げられる。このうち、式

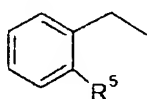
【化13】



で表される基が好ましい。

【0013】 R^6 は、式

【化14】



〔式中、 R^5 は前記と同意義を示す〕で表される基が好ましい。 R^1 は C_{1-3} アルキル基および R^2 は水素原子が好ましい。 n は0ないし2の整数が好ましい。

【0014】化合物(1)中、好ましい化合物としては、 R^1 がヒドロキシ基、メトキシ基または C_{1-3} アルキル基； R^2 が水素原子または C_{1-3} アルキル基； R^3 が C_{1-3} アルキル基； R^4 がベンジル基；および n が0である化合物またはその塩などが挙げられる。中でも好ましくは、 R^1 がメトキシ基； R^2 が水素原子； R^3 が C_{1-3} アルキル基； R^4 がベンジル基；および n が0である化合物またはその塩などが挙げられる。化合物(1)の具体例としては、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メチルウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-

メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-エチルウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはこれらの塩などが挙げられる。なかでも、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはその塩などが好ましい。

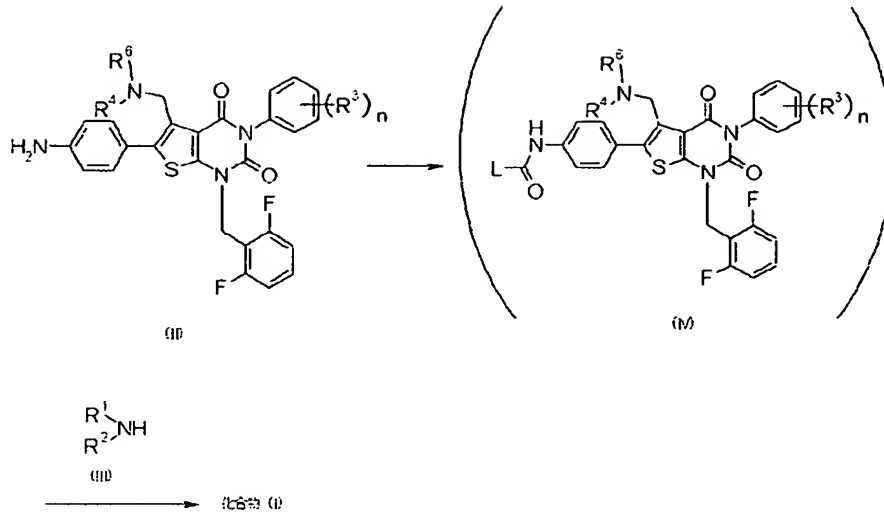
- 10 【0015】化合物(1)の塩としては、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など)との塩、または有機酸(例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)との塩などが用いられる。化合物(1)が酸性基を有している場合は、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、アンモニアなど)または有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)と生理学的に許容される塩を形成してもよい。

【0016】化合物(1)の製造法は特に限定されるものではないが、自公知の方法、例えば、特開平9-169768号公報、WO 96/24597号公報に記載の方法またはこれらに準ずる方法または特開2001-278884号公報に記載の方法により製造することができる。詳細には、以下の製造法1および製造法2により製造する。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(1)の塩と同様のものなどが挙げられる。

【化15】

(製造法1)

14



前記式中、Lは脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。Lで示される「脱離基」としては、例えば1-イミダゾリル、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素、臭素等）を有していてもよいC₁₋₄-アルコキシ基（例、2,2,2-トリクロロエトキシ基）などが挙げられる。

【0017】化合物(II)は、例えば特開平9-169768号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法により製造しうる。化合物(III)は、自公知の方法により製造しうる。化合物(II)とカルボニルジイミダゾール（N,N'-カルボニルジイミダゾール；CDI）またはホスゲン（二量体および三量体も含む）等とを反応させ、化合物(IV)を得、次いで化合物(III)を反応させ、化合物(I)を得る。化合物(IV)は単離せずに反応を続けてもよく、また、単離して次工程に使用してもよい。また、化合物(IV)は、化合物(II)とクロロギ酸エステル化合物（例、クロロギ酸2,2,2-トリクロロエチル、クロロギ酸1-クロロエチル等）などを反応させても得られる。

【0018】化合物(II)とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等との反応において、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等の使用量は、化合物(II)1モルに対し、それぞれ約1ないし3モルである。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒ

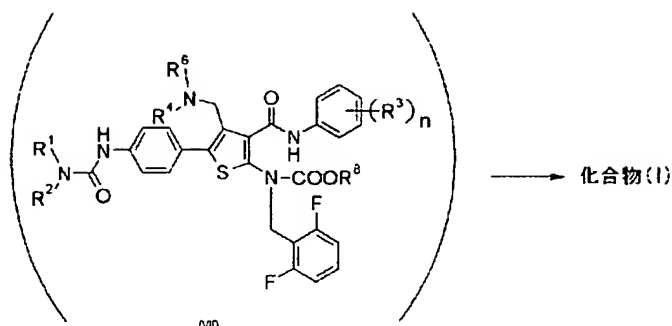
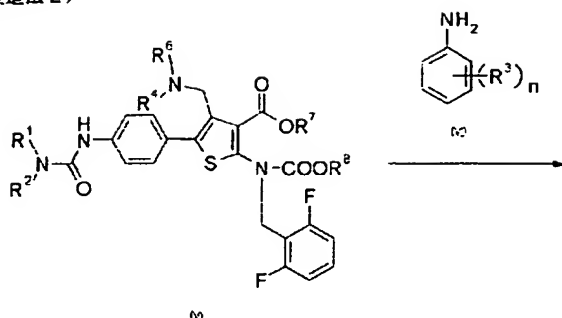
ドロフランなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし約150℃、好ましくは、室温下（約15ないし約25℃）である。反応時間は通常約1ないし約36時間である。本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行われる。該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物(II)1モルに対し、約2モルないし20モル、好ましくは、約5モルないし12モルである。次で行われる化合物(III)との反応条件は、化合物(II)とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲンとを反応させる条件と同様に行えばよい。化合物(III)の使用量は、化合物(II)または化合物(IV)1モルに対し、約2ないし20モル、好ましくは、約5ないし10モルである。反応温度は、通常、約0ないし150℃であり、好ましくは室温下（約15ないし25℃）である。反応時間は、通常約1ないし6時間である。また、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲンと化合物(III)とは、同時に化合物(II)と反応させてもよい。

【0019】

【化16】

15
(製造法2)

16

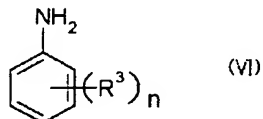


前記式中、 R^7 は水素原子またはアルキル基を、 R^8 はアルキル基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。 R^7 または R^8 で示される「アルキル基」としては、 R^1 または R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-11} アルキル基」の「 C_{1-11} アルキル基」と同様のものが挙げられる。

【0020】化合物 (V) は、自体公知の方法、例えば p -ニトロフェニルアセトン、シアノ酢酸エステル誘導体および硫黄を反応させ（例、Chem. Ber., 99巻、94-100頁、1966年等）、得られる2-アミノ-4-メチル-5-（4-ニトロフェニル）チオフェンを、特開平9-169768号公報、WO 96/24597号公報等に記載の方法またはこれに準ずる方法に付すことにより得られる。

【0021】① R^7 が水素原子の場合、化合物 (V) を、縮合試薬の存在下、式

【化17】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物 (VI) と略記する）と反応させ、化合物 (VII) を得、次いで閉環反応に付し、化合物 (I) を得る。該「縮合試薬」としては、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate: PyBOP) などが挙げられる。該「縮合試薬」の使用量は、化合物 (V) 1モルに対し、約1ないし3モルである。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノールなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし約150℃、好ましくは、室温下（約15ないし約25℃）である。反応時間は通常約1ないし約36時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

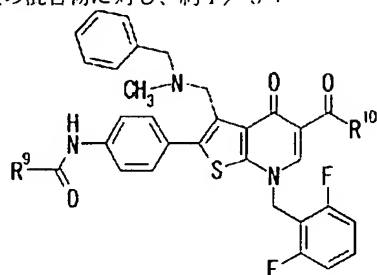
【0022】化合物 (VII) を塩基の存在下、閉環反応に付すことにより化合物 (I) を得ることができる。該「塩基」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物 (VII) 1モルに対し、約2モルないし20モル、好ましくは、約5モルないし12モルである。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノールなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類

40

50

(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタンなど)等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし約150℃、好ましくは、室温下(約15ないし約25℃)である。反応時間は通常約1ないし約36時間である。

【0023】 R^7 がアルキル基の場合、化合物(V)を活性化された化合物(VI)と反応させ、化合物(I)を得る。活性化された化合物(VI)は、自体公知の方法に従い製造でき、例えば、反応に悪影響を与えない適当な溶媒中、有機アルミニウム試薬と化合物(VI)とを反応させることにより得られる。該「有機アルミニウム試薬」としては、例えば、トリメチルアルミニウム、ジメチルアルミニウムクロライドなど、またはこれらを含む溶液などが挙げられる。該「有機アルミニウム試薬」の使用量は、化合物(VI)1モルに対し、1ないし5モル、好ましくは1モルである。該溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタンなど)が好ましい。反応温度は、通常、約0ないし150℃、好ましくは室温下(約15ないし25℃)である。反応時間は、通常約1ないし6時間である。化合物(V)を活性化された化合物(VI)と反応させることにより、閉環反応が行われ、化合物(I)が得られる。該「化合物(V)」の使用量は、化合物(VI)および有機アルミニウム試薬の混合物に対し、約1/5*



(VII)

〔式中、 R^9 は置換基を有していてもよい C_{1-7} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシアミノ基を、 R^{10} は置換基を有していてもよい C_{1-7} アルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基をそれぞれ示し、 R^9 が無置換の C_{1-7} アルキル基である場合、 R^{10} は置換された C_{1-7} アルキル基または置換されたフェニル基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(VII)と略記することもある〕。前記式中の各置換基の定義を以下に記す。 R^7 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-7} アルキル基」の「 C_{1-7} アルキル基」としては、例えば直鎖 C_{1-7} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど)、分枝 C_{3-7} アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、se

* 量が好ましい。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、活性化された化合物(VI)を得る反応に用いられた溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約0ないし150℃、好ましくは室温下(約15ないし25℃)である。反応時間は、通常約1ないし48時間である。

【0024】化合物(I)は、自体公知の分離手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。化合物(I)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。化合物(I)は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1水和物、1.5水和物および2水和物などが挙げられる。化合物(I)が光学活性体の混合物として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする(R)体または(S)体に分離することができる。化合物(I)は同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}S)などで標識されていてもよい。

【0025】例(II)

式(VIII)

【化18】

n-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)などが挙げられる。このうち、分枝 C_{3-7} アルキル基が好ましい。とりわけ、イソプロピルが好ましい。 R^9 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-7} アルキル基」の「置換基」としては、例えば(i)ヒドロキシ基、(ii) C_{1-7} アシルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；ベンゾイルオキシなど)、(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンジルオキシカルボニル、 C_{1-3} アシル(例、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-2} アルキルカルボニルなど)、 C_{1-3} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニルなど)および C_{1-3} アルキル(例、メチル、エチルなど)などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ(具体

例：アミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなど）、(i v) C₃₋₇ シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）およびC₁₋₃ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₁₀（好ましくはC₁₋₄）アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシなど）、(v) C₁₋₆ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）などが挙げられる。このうちヒドロキシ基が好ましい。該「C₁₋₇ アルキル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

【0026】R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₃₋₇ シクロアルキル基」の「C₃₋₇ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。このうち、好ましくは、シクロプロピルが挙げられる。R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₃₋₇ シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₇ アルキル基」の「置換基」と同様のものが1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルコキシアミノ基」の「C₁₋₆ アルコキシアミノ基」としては、例えば、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルコキシアミノ基（例、メトキシアミノ、エトキシアミノ、ジメトキシアミノ、ジエトキシアミノ、エトキシメトキシアミノなど）が挙げられる。このうち、モノ-C₁₋₃ アルコキシアミノ基（例、メトキシアミノなど）が好ましい。R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルコキシアミノ基」の「置換基」としては、前記R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₇ アルキル基」の「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。該「置換基」は、C₁₋₆ アルコキシアミノ基の「C₁₋₆ アルコキシ基」または「アミノ基」を置換していてもよい。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルコキシアミノ基」の具体例としては、メトキシアミノ、N-メチル-N-メトキシアミノ、N-エチル-N-メトキシアミノ、エトキシアミノ、ジメトキシアミノ、ジエトキシアミノ、エトキシメトキシアミノなどのC₁₋₃ アルコキシアミノ基、N-C₁₋₇ アル

キル-N-C₁₋₃ アルコキシアミノ基などが挙げられる。

【0027】R⁹で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシアミノ基」の「置換基」としては、ヒドロキシアミノ基の「ヒドロキシ基」または「アミノ基」を置換していてもよく、該「ヒドロキシ基」上の置換基としては、(i) C₁₋₇ アシル基（例、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₄ アルキルカルボニル；ベンゾイルなど）、(ii) C₁₋₆ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンジルオキシカルボニル、C₁₋₃ アシル（例、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₂ アルキルカルボニルなど）、C₁₋₃ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニルなど）およびC₁₋₃ アルキル（例、メチル、エチルなど）などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基（具体例：アミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなど）、(iii) C₃₋₇ シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）およびC₁₋₃ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₁₀（好ましくはC₁₋₄）アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル、メトキシメチル、エトキシメチルなど）などが挙げられ、該「アミノ基」上の置換基としては、前記(i)ないし(iii)記載の基などが挙げられる。ヒドロキシアミノ基の「ヒドロキシ基」または「アミノ基」の各置換基は同一または異なっているもよい。「置換基を有していてもよいヒドロキシアミノ基」の好ましい例としては、N-C₁₋₆ アルキル-N-ヒドロキシアミノ基（例、N-メチル-N-ヒドロキシアミノ、N-エチル-N-ヒドロキシアミノなど）などが挙げられる。さらに好ましくはN-C₁₋₃ アルキル-N-ヒドロキシアミノ基などである。

【0028】R¹⁰で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₇ アルキル基」の「C₁₋₇ アルキル基」としては、例えば直鎖または分枝C₁₋₇ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど）などが挙げられる。このうちC₁₋₃ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）が好ましい。特に好ましくはイソプロピルである。R¹⁰で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₇ アルキル基」の「置換基」としては、前記R⁹で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₇ アルキル基」の

「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。R¹⁰で示される「置換基を有しているもよいフェニル基」の「置換基」としては、例えばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C₁₋₃アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）が挙げられる。中でもハロゲン（好ましくはフッ素）が好ましい。該「フェニル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有しているもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

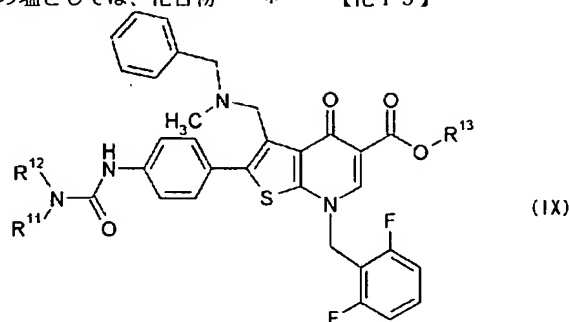
【0029】R¹¹は、好ましくは、置換された分枝C₃₋₇アルキル基または置換されたC₃₋₇シクロアルキル基、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₇アルキル基またはヒドロキシ基で置換されたC₃₋₇シクロアルキル基である。このうち、ヒドロキシ基で置換されたC₃₋₇シクロアルキル基が好ましい。また、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、モノ-C₁₋₃アルコシアミノ、N-C₁₋₃アルキル-N-ヒドロシアミノ基、ヒドロシアミノ基なども好ましい。R⁹は、特に好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基またはメトキシアミノ基などである。最も好ましくは、ヒドロキシ基で置換されたシクロプロピル基である。R¹⁰は、好ましくは、置換基を有しているもよいC₁₋₇アルキル基である。さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基などである。特に好ましくはイソプロピルである。また、フェニルも好ましい。化合物(VIII)の好ましい例としては、R⁹が、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基またはモノ-C₁₋₃アルコシアミノ基；R¹¹が、C₁₋₃アルキル基またはフェニル基である化合物またはその塩などが挙げられる。さらに好ましくは、R⁹が(1)1または2個のヒドロキシ基で置換されたC₁₋₃アルキル基、(2)ヒドロキシ基で置換されたC₃₋₇シクロアルキル基、または(3)C₁₋₃アルコシアミノ基；R¹⁰がイソプロピル基またはフェニル基である化合物またはその塩などが挙げられる。また、R⁹が(1)ヒドロキシ基、C₁₋₃アルキル-カルボニルオキシ、アミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルコキシおよびC₁₋₃アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし2個有しているもよいC₁₋₇アルキル基、(2)ヒドロキシ基またはC₁₋₃アルキル-カルボニルオキシで置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキ

ル基、または(3)C₁₋₃アルコシアミノ基；R¹⁰が(1)ヒドロキシ基で置換されていてもよいイソプロピル基または(2)フェニル基である化合物またはその塩も好ましい。

【0030】化合物(VIII)の好ましい具体例としては、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、5-ベンゾイル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]チエノ[2,3-b]ピリジン、5-(4-フルオロベンゾイル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-N'-メトキシウレイドフェニル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、(R)-4,7-ジヒドロ-2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチリル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、4,7-ジヒドロ-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチリル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、(R)-4,7-ジヒドロ-2-[4-(2,3-ジヒドロシクロプロピオニルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチリル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリ

ジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-ベンゾイル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-2-[4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジンまたはそれらの塩などが挙げられる。

【0031】化合物(VIII)の塩としては、化合物



【式中、 R^{11} は水素原子または C_{1-3} アルキル基、 R^{12} は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-3} アルコキシ基、 R^{13} は置換基を有していてもよい C_{3-7} 分枝アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル基を示す】で表される化合物【以下、化合物(IX)と略記することもある】またはその塩。

【0034】式(IX)の式中の各置換基の定義を以下に記す。 R^{11} で示される「 C_{1-3} アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。このうち、メチル、エチルが好ましい。さらに好ましくはメチルである。 R^{12} で示される「 C_{1-3} アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。このうち、メトキシ、エトキシが好ましい。さらに好ましくはメトキシである。 R^{13} で示される「置換基を有していてもよい C_{3-7} 分枝アルキル基」の「 C_{3-7} 分枝アルキル基」としては、例えばイソプロピル、イソブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、5-メチルヘキシル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシル、2,4-ジメチル-3-ペンチルなどが挙げられる。このうち、イソプロピル、イソブチル、2,4-ジメチル-3-ペンチルなどが好ましい。さらに好ましくはイソプロピルである。

【0035】 R^{13} で示される「置換基を有していてもよい C_{3-7} 分枝アルキル基」の「置換基」としては、例えば(i)ヒドロキシ基、(ii) C_{1-7} アシルオキシ基(例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ；ベンゾイルオキシなど)、(iii) C_{1-10} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなど)などが挙げられる。該「 C_{3-7} 分枝アルキル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし3個有

* (1)の塩と同様のものが挙げられる。

【0032】化合物(VII)は、自体公知の方法、例えば特開2000-219690号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0033】例(III)

式(IX)

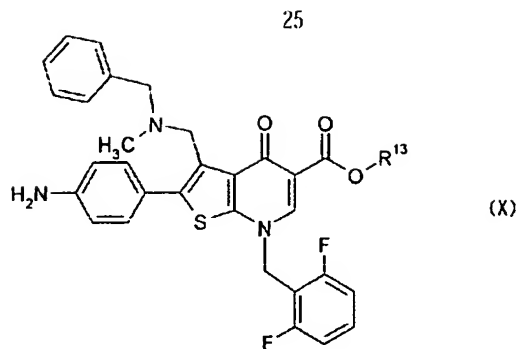
【化19】

していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。 R^{13} で示される「置換基を有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル基」の「 C_{3-7} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。このうち、好ましくは、シクロヘキシルが挙げられる。 R^{13} で示される「置換基を有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。化合物(IX)の好ましい具体例としては、イソプロピル

【0036】化合物(IX)の塩としては、化合物(1)の塩と同様のものが挙げられる。

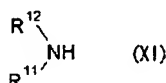
【0037】化合物(IX)は、自体公知の方法、例えば、WO 95/28405号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法または特開2000-216030号公報に記載の方法により製造することができる。具体例としては、式(X)

【化20】



〔式中、 R^{12} は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(X)と略記することもある〕とカルボニルジイミダゾール(N,N'-カルボニルジイミダゾール; CDI)またはホスゲン(二量体および三量体も含む)等を反応させ、次いで式(XI)

【化21】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物(XI)を反応させ、化合物(IX)を得る。化合物(X)および(XI)の塩としては、例えば化合物(IX)の塩と同様のものなどが挙げられる。化合物(X)は、WO95/28405号公報に記載の方法またはこれに準じる方法により製造することができる。化合物(XI)は、市販品を用いることができる。カルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等の使用量は、化合物(X)1モルに対し、それぞれ約1ないし5モルである。化合物(X)とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中

で行われる。該溶媒としては、例えば、エーテル類(例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタンなど)等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし50℃、好ましくは、約0ないし25℃である。反応時間は通常約1ないし12時間である。

【0038】本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行われる。該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物(X)1モルに対し、約1ないし5モル、好ましくは、約1ないし3モルである。次いで行われる化合物(XI)との反応条件は、化合物(X)とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等とを反応させる条件と同様に行えばよい。化合物(XI)の使用量は、化合物

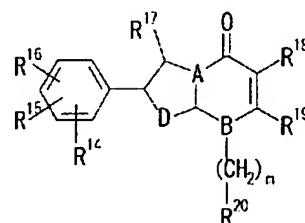
(X)1モルに対し、約1ないし10モル、好ましくは、約1ないし5モルである。反応温度は、通常、約0ないし50℃であり、好ましくは約0ないし25℃である。反応時間は、通常約1ないし12時間である。また、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲンと化合物(XI)とは、同時に化合物(X)と反応させてもよい。

【0039】化合物(IX)は、自体公知の分離手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどにより分離、精製することができる。化合物(IX)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。化合物(IX)は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1水和物、1.5水和物および2水和物などが挙げられる。化合物(IX)は同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S)などで標識されていてもよい。

【0040】例(IV)

式(XII)

【化22】



(XII)

〔式中、AまたはDはいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子を、Bは窒素原子または炭素原子を、mは0ないし3の整数を、 R^{11} 、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ同一または異なって(i)水素原子または(ii)炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介して結合する基を、 R^{17} は炭素原子を介して結合する基を、 R^{18} は水素原子、ハロゲンまたは炭素原子もしくは酸素原子を介して結合する基を、 R^{19} は水素原子または炭素原子を介して結合する基を、 R^{20} はそれぞれ置換基を有していてもよい同素環基または複素環基を、破線部分は単結合または二重結合をそれぞれ示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(XII)またはその塩と略記することもある〕；

【0041】式(XII)の式中の各置換基の定義を以下に記す。式中、炭素原子を介して結合する基としては、(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよいアシル基、(3)置換基を有していてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、(4)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、または(5)シアノ基が挙げられる。式中、窒素原子を介して結合する基としては、(1)ニトロ基、(2)式一

$\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ [式中、 R^{21} は水素、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい複素環基または式 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^{25}$

(式中、 t は0ないし2の整数を、 R^{25} は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基を示す)で表される基を、 R^{22} は水素、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示すか、 R^{21} と R^{22} とが結合し隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成していてもよい]で表される基が挙げられる。式中、酸素原子を介して結合する基としては、置換基を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。該置換基を有していてもよいヒドロキシ基としては、式 $-\text{O}-\text{R}^{26}$ (式中、 R^{26} は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基、 C_{1-20} アシル基、 C_{1-20} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基もしくは複素環基を示す)で表される。式中、硫黄原子を介して結合する基としては、式 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^{27}$ (式中、 t は0ないし2の整数を、 R^{27} は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す)で表される基が挙げられる。

【0042】エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $-\text{COO}-\text{R}^{34}$ (式中、 R^{34} は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基を示す。)で表される基が挙げられる。アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ [式中、 R^{28} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアルコキシ基を示す。 R^{29} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 R^{28} と R^{29} とは、隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成してもよい。]で表される基が挙げられる。該アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば $-\text{CONH}_2$ で示される基、またはモノーもしくはジ- C_{1-15} アルキルカルバモイル基、好ましくはモノーもしくはジ- C_{1-10} アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル等)などが好ましく挙げられる。

【0043】置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、例えば C_{1-20} 炭化水素基(好ましくは、 C_{1-10} 炭化水素基)が好ましい。該 C_{1-20} 炭化水素基の例としては、例えば、(i) C_{1-15} アルキル基(例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等が挙げられ、なかでも、 C_{1-10}

C_{1-10} アルキルが好ましく、特に C_{1-6} アルキル基が好ましい)、(2) C_{3-10} シクロアルキル基(例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、なかでも C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい)、(3) C_{2-15} アルケニル基(例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ブタジエニル、2-メチルアリル、ヘキサトリエニル、3-オクテニル等が挙げられ、なかでも C_{2-6} アルケニル基が好ましい)、(4) C_{2-10} アルキニル基(例として、エチニル、2-プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、1-ブチニル、3-ヘキシニルなどが挙げられ、なかでも C_{2-6} アルキニル基が好ましい)、(5) C_{1-14} シクロアルケニル(例として、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられ、なかでも C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい)、(6) C_{6-14} アリール基(例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等が挙げられ、なかでも、フェニル、ナフチルが好ましい)、および(7) C_{7-20} アラルキル基(例として、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリル等の C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基が挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル基が好ましい)などが挙げられる。

【0044】炭化水素基は、置換可能な任意の位置に1ないし6個、好ましくは1ないし5個、さらに好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)ニトロソ、(4)シアノ、(5)置換基[例、(i) C_{1-6} アルキル(該 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ基、 C_{1-1} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5ないし8員複素環基(下記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)またはハロゲンを置換基として1ないし3個有していてもよい)、(ii) C_{1-4} アシル(C_{1-4} アルカノイル、 C_{2-4} アルケノイル等)、(iii) C_{7-20} アラルキル(該 C_{7-20} アラルキル基は C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルであり、ハロゲン、 C_{1-3} アルコキシまたは C_{1-4} アルキルを1ないし3個、好ましくは1個、置換基として有していてもよい)、(iv) C_{6-14} アリール(該 C_{6-14} アリールは、ハロゲンを1ないし3個、好ましくは1個、置換基として有していてもよい)、(v) C_{2-6} アルケニル、(vi) C_{3-7} シクロアルキル、(vii) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(viii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(ix) C_{1-10}

2-6 アルケニルアミノ、(x) C₁₋₃ アルコキシカルボニル、(xi) C₁₋₆ アルキルカルボニル、または (xii) C₃₋₆ シクロアルキルオキシカルボニル] を有していてもよいヒドロキシ、(6)式 $-S(O)_t-R^{30}$ [式中、tは0ないし2の整数を、R³⁰ は水素原子または置換可能な任意の位置に1ないし3個、好ましくは1個の置換基(例、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、シアノ-C₆₋₁₄ アリール、ハロゲン-C₆₋₁₄ アリール等)を有していてもよい炭化水素基を示し、該炭化水素基としては、C₁₋₂₀ 炭化水素基、特に、C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₂₀ アラルキルが好ましい) で表される基、(7)置換基を有していてもよいアミノ基[例、式 $-NR^{31}R^{32}$ [式中、R³¹ および R³² は、同一または異なって、水素原子、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルカノイル、C₃₋₆ アルケノイル、C₁₋₇ シクロアルキルカルボニル、フェニル-C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、フェニル-C₁₋₆ アルコキシカルボニルまたは5ないし8員複素環基(下記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)を示す]で表される基]、(8)式 $-CO-R^{33}$ [式中、R³³ は、(i)水素原子、(ii)ヒドロキシ、(iii)C₁₋₁₀ アルキル、(iv)C₁₋₆ アルコキシ(このアルコキシは、ハロゲンやニトロなどの置換基を置換可能な任意の位置に1ないし3個、好ましくは1個有していてもよいC₆₋₁₄ アリールで置換されていてもよい)、(v)C₃₋₆ シクロアルキル、(vi)C₆₋₁₄ アリール、(vii)C₆₋₁₄ アリールオキシ、(viii)C₇₋₂₀ アラルキル、(ix)式 $-NR^{23}R^{21}$ (式中、R²³ は水素またはそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ 炭化水素基、C₁₋₂₀ アシル基、ヒドロキシ基、複素環基もしくは式 $-S(O)_t-R^{25}$ (式中、tは0ないし2の整数を、R²⁵ は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ 炭化水素基または複素環基を示す)で表される基を、R²⁴ は水素またはC₁₋₁₀ 炭化水素基を示すか、R²³ とR²¹ とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成していてもよい)で表される置換基を有していてもよいアミノ基または(x)5ないし8員複素環基(下記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)を示す]で表される基(例えば、C₁₋₆ アルカノイル、C₃₋₆ アルケノイル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルなどが好ましい)、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ば

る1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし8員の複素環基、(10)スルホ、(11)C₆₋₁₄ アリール、(12)C₃₋₇ シクロアルキル、(13)C₁₋₆ アルケンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、2,2-ジメチレンジオキシ等)、(14)オキソ、(15)チオキソ、(16)C₂₋₄ アルキニル、(17)C₃₋₁₀ シクロアルキル、(18)C₂₋₁₀ アルケニル(好ましくは、C₂₋₆ アルケニル基)、(19)C₇₋₂₀ アラルキル(例、C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル)、(20)アミジノおよび(21)アジドなどが挙げられる。

【0045】置換基を有している炭化水素基上の置換基のうち、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし8員の複素環基、(11)C₆₋₁₄ アリール、(12)C₃₋₇ シクロアルキル、(16)C₂₋₄ アルキニル、(17)C₃₋₁₀ シクロアルキル基、(18)C₂₋₁₀ アルケニル基、および(19)C₇₋₂₀ アラルキルなどは、置換可能な任意の位置にさらに1ないし4個、好ましくは1ないし3個の置換基を有してもよい。該さらに有していてもよい置換基としては、例えば、(1)ヒドロキシ、(2)アミノ、(3)モノーまたはジ-C₁₋₄ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(4)C₁₋₄ アルコキシ、(5)ハロゲン、(6)ニトロおよび(7)C₁₋₆ アルキル等から選ばれる1ないし3個の基、さらに好ましくは1ないし2個の基が挙げられる。例えば、該炭化水素基がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は、置換基としてC₁₋₆ アルキルを1ないし3個有していてもよく、このC₁₋₆ アルキルは、さらに、1ないし3個のヒドロキシ、オキソ、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₃ アルキルチオ、ハロゲン、カルバモイル等で置換されていてもよい。該置換されているC₁₋₆ アルキルとして、ホルミル(メチルがオキソにより置換されたもの)、カルボキシル(メチルがオキソおよびヒドロキシにより置換されたもの)、C₁₋₆ アルコキシカルボニル(メチルがオキソおよびアルコキシにより置換されたもの)(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等のC₁₋₆ アルコキシカルボニル)、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシプロピル等)、C₁₋₃ アルコキシ-C₁₋₆ アルキル(例、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシヘキシル等)などが挙げられる。前記における置換基の数は1ないし6個であるが、1ないし5個が好ましく、とりわけ1ないし3個が好ましく、1ないし2個が最も好ましい。置換基がさらに有していてもよい置換基の数としては、1ないし4個が好ましく、とりわけ1ないし3個が好ましく、1ないし2

個が最も好ましい。

【0046】炭素原子を介して結合する基、 R^{21} および R^{22} の一例として例示した前記の置換基を有していてもよいアシル基におけるアシル基としては、 C_{1-6}

C_{1-6} アシル基が挙げられ、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、tert-プロピルカルボニル等）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、ナフトイル等）、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、 C_{7-15} アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル等の C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル）、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等の C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル）、 C_{2-11} アルケニル-カルボニル（例、2-プロペニルカルボニル等）、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル等）、三環性 C_{9-10} 架橋環式炭化水素-カルボニル（例、アダマンチルカルボニル等）などが挙げられる。該置換基を有していてもよいアシル基における置換基としては、前記の置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0047】式中、複素環基または置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基、それらの複素環基同志が同一または異なって2個または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基、およびその複素環基とベンゼン環が1個または2個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基等が挙げられる。該複素環基の具体例としては、例えば、(1)チエニル、フリル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、トリアジニル、トリアゾリジニル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2)ピリジル、ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素

原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基などが挙げられる。(3)2環性または3環性縮合複素環基としては、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基等が挙げられる。

【0048】該複素環基に置換していてもよい置換基の例としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{2-6} アルケニル、(3) C_{2-6} アルキニル、(4) C_{1-7} シクロアルキル、(5) C_{5-7} シクロアルケニル、(6) C_{7-11} アラルキル（ベンジル、フェネチルなどの C_{6-10} アリール- C_{1-5} アルキル、好ましくは、ベンジル）、(7) C_{6-14} アリール（フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等、好ましくは、フェニル）、(8) C_{1-5} アルコキシ、(9) C_{6-14} アリールオキシ（例、フェノキシ等）、(10) C_{1-6} アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、iso-ブチリル等）、(11) C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル等）、(12) C_{1-6} アルカノイルオキシ（例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、iso-ブチリルオキシ等）、(13) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ等）、(14)カルボキシル、(15) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、iso-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、(16)カルバモイル、(17)N-モノ- C_{1-4} アルキルカルバモイル（例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等）、(18)N,N-ジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル（例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジブチルカルバモイル等）、(19)3ないし6員環状アミノカルボニル（例、1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、N-メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル等）、(20)ハロゲン、(21)モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン- C_{1-4} アルキル（例、クロロメチル、ジクロロメチル、

トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等)、(22)オキソ、(23)アミジノ、(24)イミノ、(25)アミノ、(26)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、(27)炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基(例、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等)、(28) C_{1-6} アルカノイルアミノ(例、ホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等)、(29)ベンズアミド、(30)カルバモイルアミノ、(31) $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイルアミノ(例、N-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等)、(32) N,N -ジ- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ(例、N,N-ジメチルカルバモイルアミノ、N,N-ジエチルカルバモイルアミノ、N,N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N,N-ジブチルカルバモイルアミノ等)、(33) C_{1-3} アルクレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(34)-B(OH)₂、(35)ヒドロキシ、(36)エポキシ(-O-)、(37)ニトロ、(38)シアノ、(39)メルカプト、(40)スルホ、(41)スルフィノ、(42)ホスホノ、(43)スルファモイル、(44) C_{1-6} アルキルスルファモイル(例、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、(45) $ジC_{1-6}$ アルキルスルファモイル(例、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等)、(46) C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(47)フェニルチオ、(48) C_{1-6} アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、(49)フェニルスルフィニル、(50) C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)および(51)フェニルスルホニルなどが挙げられる。該複素環基に置換していてもよい置換基の数は1ないし6個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個である。

【0049】該置換基を行してもよい炭素原子に結合手を有する複素環基における複素環基としては、炭素

原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基、それらの複素環基同志が同一または異なって2個または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基、およびその複素環基とベンゼン環が1個または2個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基等であって、該複素環を構成する炭素原子に結合手を有する複素環基が挙げられる。該炭素原子に結合手を有する複素環基の具体例としては、例えば、(1)チエニル(例、2-または3-チエニル)、フリル(例、2-または3-フリル)、ピロリル(例、2-または3-ピロリル)、オキサゾリル(例、2-, 4-または5-オキサゾリル)、チアゾリル(例、2-, 4-または5-チアゾリル)、ピラゾリル(例、3-, 4-または5-ピラゾリル)、ピロリジニル(例、2-または3-ピロリジニル)、イミダゾリル(例、2-, 4-または5-イミダゾリル)、イミダゾリニル(例、2-イミダゾリジニル)、イソオキサゾリル(例、3-, 4-または5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル(例、3-, 4-または5-イソチアゾリル)、オキサジアゾリル[例、3-または5-(1, 2, 4-オキサジアゾリル)、2-, 5-または6-(1, 3, 4-オキサジアゾリル)]、チアジアゾリル[例、3-または5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)、2-または5-(1, 3, 4-チアジアゾリル)、4-または5-(1, 2, 3-チアジアゾリル)、3-または4-(1, 2, 5-チアジアゾリル)]、トリアゾリル[例、2-または5-(1, 2, 3-トリアゾリル)、3-または5-(1, 2, 4-トリアゾリル)]、テトラゾリル[例、5-(1H-または2H-テトラゾリル)]等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2)ピリジル(例、2-, 3-または4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-, 4-または5-ピリミジニル)、チオモルホリニル(例、2-または3-チオモルホリニル)、モルホリニル(例、2-または3-モルホリニル)、トリアジニル(例、3-または6-トリアジニル)、ピペリジニル(例、2-, 3-または4-ピペリジニル)、ピラニル(例、2-または3-ピラニル)、チオピラニル(例、2-または3-チオピラニル)、オキサジニル[例、2-または3-(1, 4-オキサジニル)]、チアジニル[例、2-または3-(1, 4-チアジニル)、1-または4-(1, 3-チアジニル)]、ピペラジニル(例、2-または3-ピペラジニル)、トリアジニル(例、3-または6-トリアジニル)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-または3-ピラジニル)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基；(3)ベンゾフリル、ベンゾチアゾ

リル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ば

れるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基の炭素原子に結合手を有する基等が挙げられる。炭素原子に結合手を有する複素環基に置換しているもよい基としては、前記の置換基を有しているもよい複素環基において例示した置換基と同様のものが挙げられる。

【0050】環状アミノ基および置換基を有しているもよい環状アミノ基における環状アミノ基としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれた原子をさらに1個有しているもよい5ないし7員の含窒素環状基が挙げられる。その例としては、例えば、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1,2,3-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3,4-テトラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、ヘキサメチレンイミノ、オキサゾリジノ、モルホリノ、チアゾリジノまたはチオモルホリノが挙げられる。なかでも、5ないし6員のものが好ましく、例えば、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノが好ましい。該環状アミノ基は、置換可能な任意の位置に1ないし3個の置換基を有しているもよく、該置換基としては、例えば、(1)C₁₋₆ アルキル、(2)C₆₋₁₄ アリール、(3)C₇₋₁₀ アラルキル（フェニルC₁₋₁ アルキル）、(4)ベンツヒドリル、(5)C₁₋₆ アルキル-カルボニル、(6)C₆₋₁₄ アリール-カルボニル、および(7)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニルなどが挙げられる。好ましい置換基としては、C₁₋₆ アルキルが挙げられ、なかでもC₁₋₃ アルキルがさらに好ましい。

【0051】置換基を有しているもよい同素環基における同素環基としては、例えばC₆₋₁₀ アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、C₃₋₇ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、C₃₋₇ シクロアルケニル（例、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等）等の縮合しているもよい3ないし7員炭素環状基等が用いられる。該同素環基は、置換可能

な任意の位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個の置換基を有しているもよい。該置換基としては、例えば(1)1ないし3個、好ましくは1ないし2個のハロゲンで置換されているもよいC₁₋₁₄ アルキル（好ましくは、ハロゲンで置換されているもよいC₁₋₆ アルキル）、(2)C₃₋₁₀ シクロアルキル、(3)C₂₋₁₀ アルケニル、(4)C₂₋₁₀ アルキニル、(5)C₃₋₁₀ シクロアルケニル、(6)C₆₋₁₄ アリール、(7)C₇₋₂₀ アラルキル、(8)ニトロ、(9)ヒドロキシ、(10)メルカプト、(11)オキソ、(12)チオキソ、(13)シアノ、(14)カルバモイル、(15)カルボキシル、(16)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、(17)スルホ、(18)ハロゲン、(19)C₁₋₆ アルコキシ、(20)C₆₋₁₀ アリールオキシ（例、フェノキシ等）、(21)C₁₋₆ アシルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等のC₁₋₆ アルカノイルオキシ）、(22)C₁₋₆ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、t-ブチルチオ等）、(23)C₆₋₁₀ アリールチオ（例、フェニルチオ等）、(24)C₁₋₆ アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、(25)C₆₋₁₀ アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル等）、(26)C₁₋₆ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、(27)C₆₋₁₀ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル等）、(28)アミノ、(29)C₁₋₆ アシルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC₁₋₆ アルカノイルアミノ等）、(30)モノ-またはジ- C₁₋₄ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(31)C₃₋₈ シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等）、(32)C₆₋₁₀ アリールアミノ（例、アニリノ等）、(33)C₁₋₆ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、ヘキサノイル等）、(34)C₆₋₁₀ アリール-カルボニル（例、ベンゾイル等）、および(35)炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし6員複素環基〔例、チエニル（例、2-または3-チエニル）、フリル（例、2-または3-フリル）、ピラゾリル（例、3-, 4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-, 4-または5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-, 4-または5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-, 4-または5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-, 4-または5-イソオキサゾリル）、イミダゾリル（例、2-, 4-または5-イミダゾリル）、トリアゾリル（例、1,2,3-または1,2,4-トリアゾリル）、テ

トラゾリル（例、1Hまたは2H-テトラゾリル）、ピリジル（例、2-、3-または4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-、4-または5-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-または4-ピリダジニル）、キノリル、イソキノリル、インドリル等）などが挙げられる。 R^{21} または R^{23} で示される置換基を有していてもよいヒドロキシ基としては、前記の式 $-OR^{26}$ [式中、 R^{26} は前記と同意義を示す] で表される基が挙げられる。

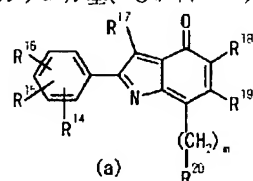
【0052】式中、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} として 10 は、それぞれ同一または異なって (i) 水素または (i) 前記の炭素原子、窒素原子または酸素原子を介して結合する基が好ましい。なかでも好ましくは、 R^{14} が、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-20} アラルキル基もしくは C_{1-20} アシル基、ニトロ基、式 $-NR^{23}R^{24}$ (式中、 R^{23} および R^{24} は前記と同意義) で表される基、または式 $-O-R^{26}$ [式中、 R^{26} は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基、 C_{1-20} アシル基、 C_{1-20} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基もしくは5ないし8員複素環基（前記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)を示す] で表される基であり、 R^{15} または R^{16} の少なくとも一方が水素で他方は前記の炭素原子、窒素原子または酸素原子を介して結合する基（好ましくは R^{15} および R^{16} が共に水素) である。 R^{14} として好ましくは、1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基）、ニトロ基、アミノ基、式 $-NR^{23}R^{24}$ (ただし、 R^{23} は水素、 R^{24} は1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル、 C_{6-14} アリールアミノ-カルボニルを示す)、または式 $-O-R^{26}$ (ただし、 R^{26} は水素、1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキルもしくは1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基) である。

【0053】式中、 R^{17} としては、(1) 置換基を有していてもよい C_{1-20} 炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい C_{1-20} アシル基、(3) 置換基を有していてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、(4) エステル化もしくはアミド化されていてもよいカル

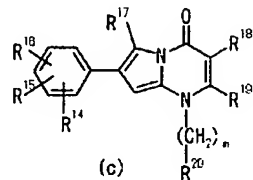
ボキシル基、または(5)シアノ基が好ましい。中でも好ましくは、 R^{17} は、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-20} アラルキル基である。さらに好ましくは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、置換基を有していてもよいアミノアルキル基など) である。 R^{17} として好ましい例としては、式 $-(CH_2)_r-NR^{23}R^{24}$ [式中、 r は1ないし3の整数を、 R^{23} は水素、置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-20} アシル基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基（前記の式 $-O-R^{26}$ で表される基)、置換基を有していてもよい複素環基または式 $-S(O)_l-R^{25}$ (式中、 l は0ないし2の整数を、 R^{25} は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基を示す) で表される基を、 R^{24} は水素または C_{1-10} 炭化水素基を示すか、 R^{23} と R^{24} とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成していてもよい] が挙げられる。 R^{17} は、より好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-20} アシル基で置換されていてもよいヒドロキシ基、または C_{1-10} アルキルおよび/または C_{6-14} アリール- C_{1-10} アルキルで置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基である。特に好ましくは、 $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ベンジルアミノメチルである。

【0054】式中、 R^{18} で示されるハロゲンとしては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。 R^{18} として好ましくは、水素、置換基を有していてもよい C_{1-15} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-10} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-10} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{7-20} アラルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-20} アシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、または式 $-O-R^{26}$ (式中、 R^{26} は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-20} アラルキル基、 C_{1-20} アシル基、 C_{1-20} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基もしくは複素環基を示す) が挙げられる。中でも R^{18} として好ましくは、水素、または、1ないし3個、好ましくは1個の C_{6-14} アリールもしくは C_{1-6} アルコキシ基で置換

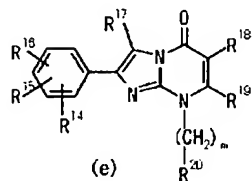
されていてもよいC₁₋₁₅ アルキル基、1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル等)、C₆₋₁₁ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル等)、C₆₋₁₁ アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、C₇₋₁₅ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル等)、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル等)、N-C₁₋₁₀ アルキル-N-(C₁₋₁₀ アルコキシ)アミノ-カルボニル(例、N-メチル-N-メトシアミノ-カルボニル等)、C₁₋₁₅ アルキルオキシおよびC₁₋₂₀ アリールスルホニル基などが挙げられる。さらに好ましくは、R¹⁵ は、(1) C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基、(2) ハロゲンまたはC₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄ アリール基または(3) フェニル-C₁₋₃ アルキル基である。式中、R¹⁹ としては、水素、または、それぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₁₅ アルキル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₂₋₁₀ アルケニル基、C₂₋₁₀ アルキニル基、C₃₋₁₀ シクロアルケニル基、C₆₋₁₁ ア*



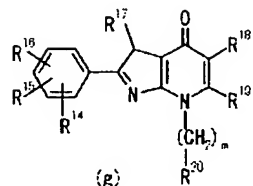
【化24】



【化25】



【化26】

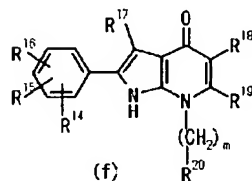
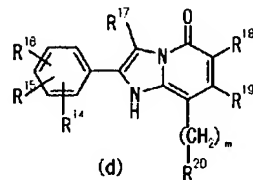
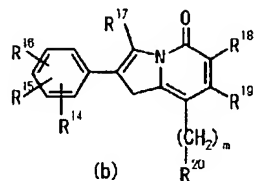


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化 50

* リール基もしくはC₇₋₂₀ アラルキル基が好ましい。中でもR¹⁹ として好ましくは、水素またはC₁₋₁₀ アルキル基、さらに好ましくは水素またはC₁₋₆ アルキル基が挙げられる。

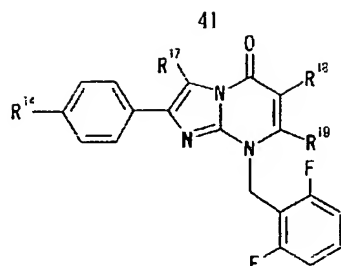
【0055】式中、R²⁰ としては、それぞれ置換基を有していてもよい同素環基または複素環基、好ましくは置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール基が挙げられる。R²⁰ としてさらに好ましくは、1ないし3個、好ましくは1ないし2個のハロゲン原子またはC₁₋₆ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられる。特に好ましくは1ないし2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である。前記の式(XII)において、mは0ないし3、好ましくはmは0ないし2、さらに好ましくはmは0または1である。前記の式において、rは1ないし3の整数、好ましくはrは1または2、さらに好ましくはrは1である。

【0056】前記の式(XII)において、AまたはDはいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子を、Bは窒素原子または炭素原子を示す。従って、式(XII)で表される化合物としては、例えば、式【化23】



合物が挙げられる(好ましくは、式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)または(g)で表される化合物)。中でも好ましくは、式(XII)においてBが窒素原子である化合物、とりわけ式(c)または(e)で表される化合物、最も好ましくは式(e)で表される化合物が挙げられる。化合物(XI)中、一般式

【化27】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物が好ましい。中でも、 R^{14} が (1) (i) C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいカルバモイルまたは (ii) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいアミノ基または (2) C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基； R^{17} が $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ベンジルアミノメチル基； R^{18} が (1) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-10} アリール基または (3) フェニル- C_{1-3} アルキル基；および R^{19} が水素原子である化合物がさらに好ましい。また、 R^{14} が (1) ニトロ基、(2) (i) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) ヒドロキシ、ハロゲンまたはチエニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(iii) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、(iv) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、(v) C_{2-1} アルケニル-カルボニル、(vi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(vii) C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル、(viii) C_{1-6} アルコキシアミノ-カルボニル、(ix) フェニルアミノ-カルボニル、(x) C_{1-6} アルキル、ニトロおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を 1 または 2 個それぞれ有していてもよいイソオキサゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニルまたはフリルカルボニル、(xi) ピリジルカルボニル、(xii) C_{1-6} アルキルスルホニル、(xiii) チエニスルホニルおよび (xiv) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニスルホニルから選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいアミノ基、(3) ピロリル基、または (4) C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルまたは C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ基； R^{17} が、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシおよび (3) C_{1-6} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキルおよび C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-3} アルキルから選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいアミノから選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基； R^{18} が、(1) ハロゲン、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基、または

42

(3) (i) C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシで置換されたアミノまたは (iii) C_{1-6} アルコキシで置換されたカルボニル基；および R^{19} が水素原子または C_{1-3} アルキル基である場合も好ましい。化合物 (XII) の具体例としては、8-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジヒドロ-2-[4-(エチルアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N -メチル- N -ベンジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル、8-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジヒドロ-2-[4-(メトキシアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N -メチル- N -ベンジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-カルボン酸イソプロピルエステル、8-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジヒドロ-2-[4-(エチルアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N -メチル- N -ベンジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-カルボン酸イソプロピルエステルまたはこれらの塩などが挙げられる。

【0057】化合物 (XII) またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平 11-315079 号公報に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

【0058】前記した化合物の態様の中では例 [I] に示した化合物 (I) またはその塩が好ましい。

【0059】本発明に用いられる「芳香族ヒドロキシカルボン酸」としては、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸（例、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸など）あるいはパモ酸等が挙げられる。

【0060】本発明に用いられる「芳香族ヒドロキシカルボン酸」の「塩」としては、例えば、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）との塩、有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）との塩、遷移金属（例、亜鉛、鉄、銅など）との塩および錯塩などが挙げられる。

【0061】「芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩」は、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造される。

【0062】本発明に用いられるヒドロキシナフトエ酸は、ナフタレン環構成炭素の異なる炭素に 1 つのヒドロキシ基と 1 つのカルボキシル基が結合したものである。従って、カルボキシル基の置換位置がナフタレン環の 1 位または 2 位であるそれぞれに対してヒドロキシ基の置換位置が異なる合計 14 種の異性体が存在する。そしてこの中の任意の異性体を用いてよく、またこれら異性体の任意の割合の混合物を用いてもよい。後述するが、酸

解離定数の大きなものが好ましく、あるいは pK_a ($pK_a = -\log_{10} K_a$, K_a は酸解離定数を表す)の小さいものが好ましい。そして微水溶性のものが好ましい。前記のヒドロキシナフトエ酸異性体の pK_a としては、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の値 ($pK_a = 2.708$, 化学便覧 基礎編11、日本化学会、昭和44年9月25日発行)のみが知られているが、ヒドロキシ安息香酸の3種の異性体の pK_a を比較することによって有用な知見が得られる。すなわち m -ヒドロキシ安息香酸と p -ヒドロキシ安息香酸の pK_a が4以上であるのに対して o -ヒドロキシ安息香酸(サリチル酸)の $pK_a (= 2.754)$ は極端に小さい。従って、前記14種の異性体のなかでも、例えばナフタレン環の隣接する炭素原子にカルボキシル基とヒドロキシ基が結合した、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸および2-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸などが好ましい。

【0063】本発明の組成物中の「難水溶性かつ非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」の含有量は、例えば約0.1ないし約95% (w/w)、好ましくは約0.5ないし約90% (w/w)、より好ましくは約1.0ないし約85% (w/w)である。本発明の組成物中の「芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩」の含有量は、例えば約5ないし約99.9% (w/w)、好ましくは約1.0ないし約99.5% (w/w)、より好ましくは約1.5ないし約90% (w/w)である。難水溶性かつ非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストと芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩との量比は、例えば難水溶性の非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト1モルに対して、芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩が約1/2.0ないし約2.0モル、好ましくは約1/1.0ないし約1.5モル、より好ましくは約1/5ないし約1.0モルである。

【0064】「芳香族ヒドロキシカルボン酸」は、種々の芳香族ヒドロキシカルボン酸を2種以上(好ましくは2ないし4種)混合して用いることができる。例えば、サリチル酸と3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、サリチル酸とパモ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸、2-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸とパモ酸、またはサリチル酸と3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸等の2種の組み合わせ、サリチル酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸;サリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸等の3種の組み合わせ等があるが、好ましくは3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸および1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸の組み合わせである。

【0065】本発明の組成物には一般に医薬品に用いられる安定化剤、保存剤、滑沢剤、結合剤、防腐剤等の添

加剤を含有していてもよいが、本発明の組成物は、好ましくは乳酸、グリコール酸などのホモポリマーおよびコポリマーなどの生体内分解性ポリマーは含有しない。より具体的には本発明の組成物は、例えば、 α -ヒドロキシモノカルボン酸類(例、グリコール酸、乳酸等)、 α -ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、 α -ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸)等の α -ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物;ポリ(α -シアノアクリル酸エステル);ポリアミノ酸(例、ポリ(γ -ベンジル-L-グルタミン酸)等);無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)などの生体内分解性ポリマー、例えば、 ω 残基が、ヒドロキシポリカルボン酸(例、タルトロン酸、2-ヒドロキシエチルマロン酸、リンゴ酸、クエン酸など)であり、 ω 残基以外の部分が、脂肪族ポリエステル[例、 α -ヒドロキシカルボン酸類(例、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸など)、 α -ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸など)、 α -ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸など)等の1種または2種以上から合成された重合物または共重合物など]、ポリ(α -シアノアクリル酸エステル)、ポリアミノ酸[例、ポリ(γ -ベンジル-L-グルタミン酸)など]、無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体など)などであるポリマーなどの末端に2個以上のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーを含有しない。本発明の組成物は経口用徐放剤や注射用徐放剤などの徐放性製剤とするのが好ましい。該徐放性製剤の放出期間は、組成物の剤型、投与量等に依存するが例えば経口用徐放剤では、2ないし48時間、好ましくは3ないし36時間、さらに好ましくは4ないし24時間であり、例えば注射用徐放剤では12時間ないし1年、好ましくは24時間ないし8ヶ月、さらに好ましくは1週間ないし4ヶ月である。

【0066】本発明の組成物は、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストおよび芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を自体公知の方法により混合し、成型することにより製造できる。また、別の態様として難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストおよび芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の溶媒に溶解または分散し、例えば下記する水中乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法またはこれらに準ずる適当な方法により微粒化した後、該水に難混和性の溶媒を除去する方法などによりマイクロスフェアを製造できる。本発明においてマイクロスフェアとは、薬物が直径数 μm 以下の球状好ましくは真球状の微粒子のことをいう。かかるマイクロスフェアの製造法は、「難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」以外の「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」にも応用可能である。また、芳香族ヒドロ

キシカルボン酸またはその塩の代替として、例えば安息香酸またはその塩である安息香酸ナトリウム、チメロサルおよびメタスルホ安息香酸ナトリウムなどの芳香族カルボン酸の塩なども用いることも可能である。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」は、薬理的に有用なものであればよく、好ましくは合成有機化合物である。該「合成有機化合物」としては、例えば主として第3級アミンを有する親水性の部分と、鎖状または環状アルキル、芳香族基などの疎水性の高い部分を持つ化合物またはその塩が挙げられる。具体例としては、CADなどが挙げられる。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」としては、受容体作動または拮抗作用、酵素阻害作用、運搬体促進または抑制作用を持つ物質などが挙げられる。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」が、作動または拮抗作用を示す受容体は、細胞表面または細胞内部にあってもよい。該細胞表面受容体には、イオンチャンネル連結型、Gタンパク質連結型および酵素連結型がある。該受容体のリガンドの種類としては、小型ペプチド、タンパク質、アミノ酸、ヌクレオチド、ステロイド、脂肪酸誘導体、一酸化窒素、一酸化炭素等が挙げられる。該受容体の例としては、例えば黄体ホルモン放出ホルモン(LHRH)受容体、甲状腺刺激ホルモン分泌ホルモン(TRH)受容体、コルチコトロピン分泌ホルモン(CRF)受容体、エンドルフィン受容体、サブスタンスP受容体、ニューロテンシン受容体、甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体、催乳ホルモン(PRL)受容体、卵胞刺激ホルモン(FSH)受容体、黄体ホルモン(LH)受容体、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)受容体などが挙げられる。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」が阻害作用を示す酵素としては、血液凝固系酵素、線溶系酵素、消化酵素、リン酸化酵素、代謝酵素、抗酸化酵素等が挙げられる。該酵素としては、例えばモノアミン酸化酵素(MAO)、アンジオテンシン変換酵素、HMG-CoA還元酵素、コレステロールエステル化酵素(ACAT)、サイクロオキシゲナーゼ(COX)、トリプシン、 α -キモトリプシン、カリクレイン、 β -ガラクトシダーゼ、エラスターゼ、トロンボモジュリン、トロンビン、血液凝固因子類(I因子-X因子)、プロテインC、プロテインS、プラスミン、プラスミノゲン・アクティベーター、ウロキナーゼ、プロテインカイネースC、チロシンカイネース、チトクロームP450類(3A4、1A、2C、2D等)、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)などが挙げられる。該CADが阻害作用を示す酵素としては、ヒト細胞、細菌、ファージまたはウイルス等に由来するものが挙げられる。該阻害作用を示すCADは、抗菌または抗ウイルス作用を持つことが期待される。該酵素としては、架橋形成酵素トランスペプチダーゼ、ペニシリン結合タンパク質(PBP-1A、PBP-1B、PBP-2、PBP-3、PBP-4、PBP-5、PBP-

6)、ノイラミニダーゼ、アミノペプチダーゼA、アミノペプチダーゼB、 α -アミラーゼ、 β -ラクタマーゼ、逆転写酵素阻害剤等が挙げられる。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」が、促進または抑制を示す運搬体としては、受動的または能動的イオンチャンネル、グルコーストランスポーター、ペプチドトランスポーター、 ρ -糖タンパク質等があげられる。該運搬体としては、例えば、電位依存的ナトリウムチャンネル、カルシウム依存的ナトリウムチャンネル、カリウム依存的カルシウムチャンネル、カリウムチャンネル、クロロイオンチャンネル、胃粘膜プロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)、グルコーストランスポーター類(GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4)、PEPT1、MDR1、MDR2、MRP、cMOAT、ACT1等があげられる。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」としては、前記の活性を有している物質であれば特に限定されないが、例えば、解熱、鎮痛、消炎効果があるものとして、インドメタシンまたはその塩等が、精神安定作用があるものとして、ジアゼパム、ロラゼパム等が、抗菌作用があるものとして、グリセオフルビン等が、抗生物質としての作用があるものとして、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、ドキシサイクリンまたはその塩等が、抗腫瘍活性があるものとして、フメギロール、アドリアマイシン、アンフォテリシン、メトトレキセート等が、抗高脂血症作用があるものとして、クロフィブレート等が、鎮咳去たん作用があるものとして、ノスカピン、クロベラスチン、イソプロテレノールまたはその塩等が、筋弛緩作用があるものとして、プリジノール等が、抗てんかん作用があるものとして、クロルジアゼボキシド等が、抗潰瘍作用があるものとして、メトクロプラミド等が、抗うつ作用があるものとして、クロミプラミン等が、抗アレルギー作用があるものとして、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン等が、不整脈治療効果があるものとして、アルブレノロール、ブフェトロール、オクスプレノロール等が、降圧利尿作用があるものとして、クロニジン等が、ホルモン作用を持つものとして、エストロゲン、黄体形成ホルモン(LH)類、デキサメサゾン等が挙げられ、さらに、脂溶性ビタミンとして、ビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類、葉酸等も挙げられる。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」がCADとしての性質を有する例としては、例えば、アミロダロン、プロメタジン、プロプラノロールなどの受容体拮抗作用を示すもの、トリミプラシンなどの運搬体拮抗作用を示すものなどが挙げられる。該「難水溶性の非ペプチド性生理活性物質」としては、分子量が約1,000以下、好ましくは約100以上約900以下、さらに好ましくは約100以上約800以下、特に好ましくは約100以上700以下の物質が好ましい。該「難水溶性非ペプチド性生理活性物質」の溶解度は、例えば0.01%(W/V)

以下、好ましくは0.005% (W/V) 以下、より好ましくは0.002% (W/V) 以下であることが好ましい。ここで溶解度とは、第14改正日本薬局方記載の第2液〔0.2Mリン酸緩衝液 (pH 約6.8)〕に、薬物を過剰に添加後、例えば Recipro Shaker (モデルSR-1、大洋科学工業 (株)) を用いて一分間に100回以上の振とうを、室温にて、30分以上施した後、溶け残りの薬物を遠心分離して得られる上清中の薬物濃度を示す。以下に、本発明の組成物が、例えばマイクロスフェア (好ましくは徐放性マイクロスフェア) である場合の製造法について記述するがこれに限定されるものではない。本発明は、難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の溶媒に溶解または分散し、微粒化処理した後、該水に難混和性の溶媒を除去することを特徴とするマイクロスフェアの製造法に関する。

(1) 水中乾燥法

難水溶性非ペプチド性生理活性物質 (例、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト) と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の有機溶媒に添加する。該有機溶媒としては、沸点が約120℃以下であるものが好ましく、例えば、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等)、エーテル類 (例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等)、脂肪酸エステル類 (例、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール類 (例えば、エタノール、メタノール等)、アセトニトリル、またはこれらの混合物などが用いられる。なかでもハロゲン化炭化水素類が好ましく、ジクロロメタンがさらに好ましい。該混合物としては、ハロゲン化炭化水素とアルコール類との混液が好ましく、ジクロロメタンとメタノールあるいはエタノールとの混液が好適である。前記難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の有機溶媒に溶解または分散させることにより調製される「難水溶性非ペプチド性生理活性物質 (例、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト) と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を含有する水に難混和性の有機溶媒溶液あるいは分散液 (以下、「水に難混和性の有機溶媒溶液あるいは分散液」を単に「有機溶媒溶液あるいは分散液」と略称する場合がある。)」中の、難水溶性非ペプチド性生理活性物質の濃度は、かかる難水溶性非ペプチド性生理活性物質の分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、約0.001ないし約90重量%、好ましくは約0.01ないし約80重量%、さらに好ましくは約0.1ないし約70重量%である。該「難水溶性非ペプチド

性生理活性物質 (例、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト) と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液」中の、芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩の濃度は、かかる芳香族ヒドロキシカルボン酸の分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、約0.001ないし約80重量%、好ましくは約0.005ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.01ないし約30重量%である。水に難混和性の溶媒 (有機溶媒) を攪拌、振とうあるいは超音波処理し、難水溶性非ペプチド性生理活性物質と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を溶解または分散させる。

【0067】難水溶性非ペプチド性生理活性物質と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩の有機溶媒溶液あるいは分散液中の溶解度を増加させるために、例えば溶解補助剤などを添加してもよい。該「溶解補助剤」としては、例えば、酸性で、かつ、芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を含有する有機溶媒溶液に溶解する物質が挙げられる。このうち好ましくは、酢酸などの脂肪酸カルボン酸である。

【0068】次いで、得られた難水溶性非ペプチド性生理活性物質および芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液を水相中に加え、O (油相) / W (水相) エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍ないし約10.000倍、好ましくは約3倍ないし約5.000倍、さらに好ましくは約6倍ないし約2.000倍である。前記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該「乳化剤」は、一般に安定なO/Wエマルションを形成できるものであればいずれでもよい。具体例として、アニオン性界面活性剤 (例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤 (例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル [ツイーン (Tween) 80、ツイーン (Tween) 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体 [HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ] など)、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが挙げられる。これら乳化剤は単独でまたは二種以上を混合して使用してもよい。該「乳化剤」の水相中の濃度は、例えば約0.005ないし10重量%、好ましくは約0.05ないし約5重量%である。

【0069】前記の外水相中には、浸透圧調節剤を加えてもよい。該「浸透圧調節剤」としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよく、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げ

られる。該「多価アルコール類」としては、例えば、グリセリン等の三価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが挙げられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、マンニトールがさらに好ましい。該「一価アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちエタノールが好ましい。該「単糖類」としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンノース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が挙げられ、このうち六炭糖類が好ましい。該「オリゴ糖」としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが挙げられ、このうち三糖類が好ましい。該単糖類、二糖類およびオリゴ糖の「誘導体」としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。該「アミノ酸類」としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、L-グリシン、L-ロイシン、L-アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。これらの浸透圧調節剤は単独または二種以上を混合して使用してもよい。該「浸透圧調節剤」は、外水相の浸透圧が、生理食塩水の浸透圧の約1/50ないし約5倍、好ましくは約1/25ないし約3倍となる濃度で用いられる。

【0070】水に難混和性の溶媒（有機溶媒）を除去する方法としては、自体公知の方法またはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして水に難混和性の溶媒（有機溶媒）を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら水に難混和性の溶媒（有機溶媒）を蒸発させる方法などが挙げられる。かくして得られたマイクロスフェアは、遠心分離または濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の生理活性物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

【0071】前記製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該「凝集防止剤」としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好ましい。該凝集防止剤の使用量は本発明の組成物（100重量%）に対し、1重量%以上100重量%以下、好ましくは5重量%以上80重量%以下、より好ましくは10重量%以上60重量%以下である。凍結乾燥後、必要に応じ、減圧下、マイクロスフェア同士が

融着しない条件内で加温し、マイクロスフェア中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10ないし20℃の昇温速度の条件下加温する。加温時間はマイクロスフェアの量などにより異なるものの、一般的にはマイクロスフェア自体が所定の温度に達した後、約12時間ないし約168時間、好ましくは約24時間ないし約120時間、特に好ましくは約48時間ないし約96時間である。加温方法は、マイクロスフェアの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されず、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

【0072】(II) 相分離法

難水溶性非ペプチド性生理活性物質（例、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト）と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の有機溶媒に溶解または分散させることにより調製される有機溶媒溶液あるいは分散液に、コアセルベーション剤を、攪拌下、徐々に加えてマイクロスフェアを析出、固化させる。該「コアセルベーション剤」としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生体内分解性ポリマーを溶解しないものであれば特に限定はされない。具体例としては、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらのコアセルベーション剤の一種または二種以上の混合物が用いられる。該「コアセルベーション剤」の使用量は、油相体積の約0.01ないし1.000倍、好ましくは約0.05ないし500倍、特に好ましくは約0.1ないし200倍である。かくして得られたマイクロスフェアを分取した後、(i)ヘプタン等で繰り返し洗浄し、難水溶性非ペプチド性生理活性物質と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩とを配合してなる組成物以外の成分（コアセルベーション剤等）を除去し、減圧乾燥するか、または、(ii)蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥、さらには加温乾燥する。

【0073】(III) 噴霧乾燥法

難水溶性非ペプチド性生理活性物質（例、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト）と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の有機溶媒に溶解または分散させることにより調製される有機溶媒溶液あるいは分散液を、ノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロスフェアを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記(I)の水中乾燥法に記載した方法と同様の方法で洗浄を行った後に凍結

乾燥、さらには加温乾燥してもよい。

【0074】本発明の組成物が、例えば微粒子（マイクロスフェア）である場合の製造法の例示を以下に記述する。難水溶性非ペプチド性生理活性物質（例、難水溶性非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト）と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を水に難混和性の有機溶媒に溶解または分散させることにより調製される有機溶媒溶液あるいは分散液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粒子（マイクロスフェア）を得る。さらには、粉碎した微粒子を、前記（1）に記載した方法と同様の方法で洗浄を行った後、凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。前記の製造法に準じて、難水溶性生理活性物質と芳香族カルボン酸またはその塩を配合してなるマイクロスフェアの製造および難水溶性生理活性物質と芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を配合してなるマイクロスフェアの製造も行われる。

【0075】本発明の組成物（例、マイクロスフェアまたは微粒子）の粒子径は、例えば懸濁注射剤などの注射剤として使用する場合、その分散度および通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として、約0.1ないし300 μ m、好ましくは約0.5ないし150 μ m、さらに好ましくは約1から100 μ mである。該平均粒子径は、例えばレーザー解析式粒度分布測定装置（SALD2000A：島津）などを用いて、自体公知の方法により測定することが可能である。本発明の組成物は、そのまま、あるいは原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜吸収剤、経口剤〔例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等〕などとする。このうち好ましくは注射剤である。例えば、本発明の組成物が注射剤（注射用）である場合、組成物をヒアルロン酸などのムコ多糖類、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどの水溶性ポリマー、界面活性剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60等）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）などと共に水性懸濁剤とするか、またはゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として注射剤とする。好ましい投与形態は水性懸濁剤である。このとき添加する水溶性ポリマーとしては、ヒアルロン酸などのムコ多糖類が好ましい。例えば、ヒアルロン酸はN-アセチルグルコサミンとグルクロン酸とからなるムコ多糖の一種であり、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩としても使用できる。最も好ましい金属塩はナトリウムである。水溶性ポ

リマー（例、ヒアルロン酸などのムコ多糖類）の分子量は好ましくは約20万ないし500万、さらに好ましくは約50万ないし300万、最も好ましくは約70万ないし250万である。水性懸濁剤などの注射剤中の水溶性ポリマー濃度は好ましくは0.001%ないし2%、さらに好ましくは0.01%ないし0.1%、最も好ましくは0.05%ないし0.8%である。本発明の組成物を無菌製剤とするためには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0076】本発明の組成物は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。本発明の組成物は、例えば、性ホルモン依存性ガン（例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等）、性ホルモン依存性ガンの骨転移、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病（アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆症およびそれらの混合型）などの性ホルモン依存性疾患などの予防および（または）治療に有用である。また、本発明の徐放性組成物は、雄性および雌性における生殖の調節（例、妊娠調節剤、月経周期調節剤等）にも有用である。本発明の組成物は、さらに男性および女性の避妊薬として、さらに女性の排卵誘発剤として使用することができる。本発明の組成物は、その休業後のリバウンド効果を利用して、不妊症の治療に使用することができる。また、性ホルモン非依存性でLH-RH感受性である良性または悪性腫瘍などの予防・治療剤としても用いることができる。また、本発明の組成物は過敏性腸症候群の予防・治療剤および性ホルモン依存性ガン術後再発予防剤（前立腺ガン術後再発予防剤、閉経前および閉経後における乳ガンまたは卵巣ガン術後再発予防剤など、特に好ましくは閉経前における乳ガンまたは卵巣ガン術後再発予防剤）としても用いることができる。さらに、本発明の徐放性組成物は畜産分野において動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善、動物の成長促進などにも有用である。本発明の徐放性組成物は、魚類の産卵促進剤としても有用である。

【0077】本発明の組成物がGnRHアンタゴニストを配合するときは、酢酸リユープロレリンなどのGnRH超作動薬の投与時に認められる、一過性の血中テストステロン（雄性の場合）濃度の上昇（フレアー現象）を抑制するために用いることができる。本発明の組成物は、酢酸リユープロレリン（Leuporelin）、ゴナドレリン（Gonadorelin）、ブセレリン（Buserelin）、トリプトレリン（Triptorelin）、ゴセレリン（Goserelin）、ナファレリン（Nafarelin）、ヒストレリン（Histreltin）、デスロレリン（Deslorelin）、メテレリン（M

eterelin)、レシレリン (Lecirelin) などのGnRH超作動薬 (好ましくは酢酸リュープロレリン) と併用して用いることができる。また、本発明の組成物は、ステロイド性または非ステロイド性の抗アンドロゲン剤または抗エストロゲン剤、化学療法剤、ペプチド性GnRH拮抗薬、5 α -レダクターゼ阻害薬、 α -受容体阻害薬、アロマターゼ阻害薬、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬、ホルモン療法剤、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤などの少なくとも一種 (好ましくは五種以下) と併用することも有効である。

【0078】該「化学療法剤」としては、イホスファミド (Ifosfamide)、UFT、アドリアマイシン (Adriamycin)、ペプロマイシン (Peplomycin)、シスプラチン (Cisplatin)、シクロフォスファミド (Cyclophosphamide)、5-FU、UFT、メトレキセート (Methotrexate)、マイトマイシンC (Mitomycin C)、マイトキサントロン (Mitoxantrone)、タキソール (Taxotere) などがあげられる。該「ペプチド性GnRH拮抗薬」としては、セトロレリクス (Cetrorelix)、ガニレリクス (Ganirelix)、アバレリクス (Abarelix) などの非経口投与ペプチド性GnRH拮抗薬があげられる。該「副腎系アンドロゲン産生阻害薬」としては、例えばリアーゼ (C_{17,20}-lyase) 阻害薬などがあげられる。該「りん酸化酵素阻害薬」としては、例えばチロシンりん酸化酵素などがあげられる。該「ホルモン療法剤」としては、抗エストロゲン剤、黄体ホルモン剤 (例、MPAなど)、アンドロゲン剤、エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤などがあげられる。

【0079】該「細胞増殖因子 (growth factors)」とは、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質 (例、EGF、ハレグリン (HER2リガンド) など)、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質 (例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor)-1、IGF-2など)、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質 (例、aFGF、bFGF、KGF (Keratinocyte Growth Factor)、HGF (Hepatocyte Growth Factor)、FGF-10など)、(4) その他の細胞増殖因子 (例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β) など) などがあげられる。該「細胞増殖因子の受容体」としては、前記の

細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などがあげられる。前記細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤としては、ハーセプチン (HER2レセプター抗体) などがあげられる。前記細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤としては、例えば、ハービマイン、PD153035 (Science 265 (5175) p1093, (1994)) などがあげられる。

【0080】また、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤としてHER2阻害剤もあげられる。HER2阻害剤としては、HER2の活性 (例、りん酸化活性) を阻害する物質であれば、抗体、低分子化合物 (合成化合物、天然物)、アンチセンス、HER2リガンド、ハレグリンまたはこれらの構造を一部修飾、改変したものの何れであってもよい。また、HER2レセプターを阻害することによりHER2活性を阻害する物質 (例、HER2レセプター抗体) であってもよい。HER2阻害作用を有する低分子化合物としては、例えば、WO98/03505号公報に記載の化合物、具体的には1-[3-[4-[2-(E)-2-フェニルエチニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル-1, 2, 4-トリアゾールなどがあげられる。前立腺肥大症に対しては、GnRH超作動薬、抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、ペプチド性GnRH拮抗薬、5 α -レダクターゼ阻害薬、 α -受容体阻害薬、アロマターゼ阻害薬、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬などの薬剤と本発明の徐放性組成物との併用が挙げられる。

【0081】前立腺癌に対しては、GnRH超作動薬、抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、化学療法剤 [例、イホスファミド (Ifosfamide)、UFT、アドリアマイシン (Adriamycin)、ペプロマイシン (Peplomycin)、シスプラチン (Cisplatin) など]、ペプチド性GnRH拮抗薬、アロマターゼ阻害薬、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬、ホルモン療法剤 [例、エストロゲン剤 (例、DSB、EMPなど)、抗アンドロゲン剤 (例、CMAなど) など]、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤などの薬剤と本発明の組成物との併用が挙げられる。乳癌に対しては、GnRH超作動薬、抗エストロゲン剤、化学療法剤 [例、シクロフォスファミド (Cyclophosphamide)、5-FU、UFT、メトレキセート (Methotrexate)、アドリアマイシン (Adriamycin)、マイトマイシンC (Mitomycin C)、マイトキサントロン (Mitoxantrone) など]、ペプチド性GnRH拮抗薬、アロマターゼ阻害

薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬、ホルモン療法剤〔例、抗エストロゲン剤〔例、タモキシフェン (Tamoxifen) など〕〕、黄体ホルモン剤〔例、MPA など〕、アンドロゲン剤、エストロゲン剤など〕、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤などの薬剤と本発明の組成物との併用が挙げられる。前記の薬剤は、本発明の組成物と同時にまたは時間差をおいて同一対象に投与してもよい。さらに、本発明の組成物は、酢酸リュプロレリンなどの GnRH 超作動薬の投与前に投与して、フレアーを起こさずに治療を行うことも可能である。

【0082】本発明の組成物の投与量は、生理活性物質の種類と含量、剤形、生理活性物質放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、生理活性物質の有効量であればよい。生理活性物質の1回当たりの投与量としては、例えば、本発明の組成物が24時間徐放性製剤である場合、成人（体重60kg）一人当たり、約0.1mgないし100mg/kg体重、好ましくは約0.5mgないし50mg/kg体重であり、本発明の組成物が1カ月製剤である場合、成人（体重60kg）一人当たり、約0.01mgないし20mg/kg体重、好ましくは約0.05mgないし10mg/kg体重である。本発明の組成物の1回当たりの投与量は、経口剤の場合、成人（体重60kg）1人当たり、約0.1mgないし100mg/kg、好ましくは約0.5mgないし50mg/kgであり、注射剤の場合、成人（体重60kg）1人当たり、約0.05mgないし50mg/kg、好ましくは約0.1mgないし30mg/kgである。投与回数は、数週間に1回、1ヶ月に1回、または数か月（例、3ヶ月、4ヶ月、6ヶ月など）に1回など、生理活性物質の種類と含量、剤形、生理活性物質放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

【0083】以下に、参考例、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。なお、参考例中のマイクロパーティクルとは、粒子径が数μmである微粒子のうち形状として球状でないものを意味する。

【0084】

【実施例】参考例1

2-アミノ-4-メチル-5-（4-ニトロフェニル）チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル
4-ニトロフェニルアセトン（35.0g, 195mmol）、シアノ酢酸エチル（23.8g, 195mmol）、酢酸アンモニウム（3.1g, 40mmol）および酢酸（9.1ml, 159mmol）の混合物を、*

元素分析値 $C_{19}H_{13}N_3O_4S \cdot 0.3H_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値： 59.30； 3.56； 10.92

実測値： 59.56； 3.52； 10.93

* ディーンスターク装置で生成する水を除きながら、24時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥（ $MgSO_4$ ）後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエタノールに溶解させ、硫黄（5.0g, 160mmol）およびジエチルアミン（16.0ml, 160mmol）を加え60-70℃で2時間かくはんした。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥（ $MgSO_4$ ）後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル-ヘキサンから結晶化させて赤色板状品の標題化合物（22.2g, 52%）を得た。
mp：168-170℃（エーテル-ヘキサンより再結晶）。

元素分析値 $C_{14}H_{14}N_2O_4S$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値： 54.89； 4.61； 9.14

実測値： 54.83； 4.90； 9.09

1H -NMR（200MHz, $CDCl_3$ ） δ ：1.39（3H, t, $J=7.1Hz$ ）、2.40（3H, s）、4.34（2H, q, $J=7.1Hz$ ）、6.27（2H, br）、7.48（2H, d, $J=8.7Hz$ ）、8.23（2H, d, $J=8.7Hz$ ）。
IR（KBr）：3446, 3324, 1667, 1580, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410, 1332 cm^{-1} 。

【0085】参考例2

5-メチル-6-（4-ニトロフェニル）-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン

参考例1で得られた化合物（5.00g, 16.32mmol）のピリジン（30ml）溶液に、フェニルイソシアネート（2.66ml, 24.48mmol）を加え、45℃で6時間かくはん後、反応液を減圧下濃縮して得られた残さをエタノール（6ml）溶液とした。この溶液に28%ナトリウムメトキシド（7.86g, 40.80mmol）を加え、反応液を室温で2時間かくはんした後、2N塩酸（25ml, 50mmol）を加えエタノール溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをろ過して水-エタノールで洗浄し、減圧下に乾燥後エタノールから再結晶して、黄色粉末の標題化合物（6.09g, 98%）を得た。
mp：>300℃。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 7.31-7.46 (5H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (2H, d, J=8.8Hz), 12.50 (1H, s).

IR (KBr): 1715, 1657, 1593, 1510 cm⁻¹.

【0086】参考例3

1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4 (1H, 3H)-ジオン
参考例2で得られた化合物 (52.54g, 0.131mol) のジメチルホルムアミド (1.0l) 溶液に、炭酸カリウム (19.00g, 0.138mol)、ヨウ化カリウム (22.90g, 0.138mol)、2,6-ジフルオロベンジクロリド (22.40g, 0.138mol) を加え室温で2時間かくはんした。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと食塩水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して淡黄色結晶の標題化合物 (61.50g, 93%) を得た。

mp: 280-282℃.

元素分析値 C₂₄H₁₇N₃O₄SF₂ として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 61.78; 3.39; 8.31

実測値: 61.67; 3.46; 8.21

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.57 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.1Hz), 7.42-7.58 (8H, m), 8.29 (2H, d, J=8.8Hz).
IR (KBr): 1719, 1669, 1524, 1473 cm⁻¹.

【0087】参考例4

5-ブロモメチル-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4 (1H, 3H)-*

元素分析値 C₃₄H₂₆N₄O₄SF₂・0.5H₂O として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 64.45; 4.29; 8.84

実測値: 64.50; 4.24; 8.82

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) [フリーアミン] δ: 1.31 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.96 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.2Hz), 7.18-7.55 (11H, m), 8.02 (2H, d, J=9.0Hz), 8.26 (2H, d, J=9.0Hz). IR (KBr) [塩酸塩]: 1719, 1678, 1597, 1520 cm⁻¹.

* ジオン

参考例3で得られた化合物 (30.34g, 0.060mol)、N-ブロモコハク酸イミド (12.81g, 0.072mol)、n,n'-アゾビスイソブチロニトリル (1.15g, 0.007mol) およびクロロベンゼン (450ml) の混合物を85℃で3時間かくはんした。冷後反応液を食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さを酢酸エチルから再結晶して黄色針状品の標題化合物 (80.21g, 100%) を得た。

mp: 228-229℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 4.77 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.1Hz), 7.29-7.58 (6H, m), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz), 8.35 (2H, d, J=8.5Hz).

IR (KBr): 1721, 1680, 1524, 1473, 1348 cm⁻¹.

FAB-Mass m/z 584 (MH)⁺.

【0088】参考例5

5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4 (1H, 3H)-ジオン

参考例4で得られた化合物 (80.00g, 0.119mol) のジメチルホルムアミド (600ml) 溶液に、氷冷下、エチルジイソプロピルアミン (27.00ml, 0.155mol) およびベンジルメチルアミン (18.45ml, 0.143mol) を加えた。室温で2時間かくはんした後、反応液を濃縮して得られる残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色油状物 (74.90g, 100%) を得、酢酸エチルから再結晶して黄色針状品の標題化合物を得た。

mp: 173-174℃.

【0089】参考例6

6-(4-アミノフェニル)-5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4 (1H, 3H)-ジオン

参考例5で得られた化合物 (3.00g, 4.80mmol) のギ酸 (30ml) 溶液に、氷冷下、1M塩化水素-エーテル (14.4ml, 14.4mmol) およ

び10%パラジウム炭素粉末(300mg)を加え、常温常圧で2時間にわたりかくはんし水素添加した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンおよび飽和重曹水で分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層をあわせて乾燥(Mg*

元素分析値 C₃₁ H₂₈ N₄ O₂ SF₂ · 0.1AcOEt · 1.2H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.09	5.03	8.96
実測値:	66.93	4.94	8.67

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 2.05(3H, s), 3.56(2H, s), 3.83(2H, br), 3.88(2H, s), 5.36(2H, s), 6.70(2H, d, J=8.8Hz), 6.88-6.94(2H, m), 7.21-7.31(8H, m), 7.41-7.53(5H, m).

IR(KBr): 1715, 1657, 1628, 1537 cm⁻¹.

【0090】参考例7

5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

参考例6で得られた化合物(5.0g, 8.41mmol)のジクロロメタン(120ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(2.34ml, 16.82mmol)を加えかくはんした。この反応液に、氷冷下、N,N'-カルボニルジイミダゾール(2.73g, 16.82mmol)を加え、氷冷下から室温に戻して42時間かくはんした。再度氷冷下に戻し、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(7.02g, 84.08mmol)およびトリエチルアミン(11.7ml, 84.08mmol)を加えた。反応液は氷冷下から室温に戻して3時間かくはんした。反応液をクロロホルムと飽和重曹水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して淡黄色固体を得、クロロホルム-エーテルから再結晶して白色結晶(4.52g, 80%)の標題化合物を得た。

mp: 204-205℃.

元素分析値 C₃₆ H₃₁ N₅ O₄ SF₂ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.75	4.68	10.49
実測値:	64.61	4.67	10.31

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 2.05(3H, s), 3.57(2H, s), 3.82(3H, s), 3.90(2H, s), 5.37(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.2Hz), 7.1

*SO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色結晶の標題化合物(2.41g, 84%)を得た。
mp: 205-207℃.

6-7.31(9H, m), 7.42-7.57(5H, m), 7.63(1H, s), 7.73(2H, d, J=8.8Hz).

IR(KBr): 3338, 3064, 1717, 1669, 1628, 1591, 1531, 1470 cm⁻¹.

【0091】参考例8

ヒアルロン酸ナトリウム(キュービー(株)、分子量200万)40mgを0.1%ポリソルベート80含有生理食塩液20mlに添加し、室温にてゆっくり攪拌しながら一晩溶解し、0.2%ヒアルロン酸含有食塩液を調製した。

【0092】参考例9

カルボキシメチルセルロース(ハーキュレス社製)5g、ポリソルベート80を1gおよびD-マンニトール50gを蒸留水1Lに添加し、120℃1.5気圧にて1時間オートクレーブ処理し0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を調製した。

【0093】実施例1

参考例7で得られた化合物(3.0g)およびサリチル酸(618mg)を、ジクロロメタン(15ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ18℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(800ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約1000rpm)により分取した。次いで蒸留水(400ml)を用いて1回洗浄後、マンニトール(500mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(3.4g)を得た。

【0094】実施例2

参考例7で得られた化合物(3.0g)および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(846mg)を、ジクロロメタン(15ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ18℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(800ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温

で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作（約1000rpm）により分取した。次いで蒸留水（400ml）を用いて1回洗浄後、マンニトール（500mg）を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア（3.9g）を得た。

【0095】実施例3

参考例7で得られた化合物（3.0g）およびパモ酸（871mg）を、ジクロロメタン（15ml）とメタノール（4ml）の混液に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ18℃に調節しておいた0.1%（w/v）ポリビニルアルコール（PVA）（800ml）に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作（約2000rpm）により分取した。次いで蒸留水（400ml）を用いて1回洗浄後、マンニトール（500mg）を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア（3.7g）を得た。

【0096】実施例4

参考例7で得られた化合物（3.0g）および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（422mg）とパモ酸（436mg）を、ジクロロメタン（15ml）とメタノール（3ml）の混液に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ18℃に調節しておいた0.1%（w/v）ポリビニルアルコール（PVA）（800ml）に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操*

*作（約2000rpm）により分取した。次いで蒸留水（400ml）を用いて1回洗浄後、マンニトール（500mg）を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア（4.0g）を得た。

【0097】比較例1

参考例7で得られた化合物（3.0g）および酢酸（0.85ml）を、ジクロロメタン（15ml）に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ18℃に調節しておいた0.1%（w/v）ポリビニルアルコール（PVA）（800ml）に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロパーティクルを調製した。得られたマイクロパーティクルを遠心分離操作（約1000rpm）により分取した。次いで蒸留水（400ml）を用いて1回洗浄後、マンニトール（500mg）を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロパーティクル（3.0g）を得た。

【0098】実験例1

20 実施例1、2、3、4で得られたマイクロスフェアおよび比較例1で得られたマイクロパーティクルの、参考例7で得られた化合物10mgに相当する量を秤量し、参考例8で作製した分散媒0.1mlに分散し、6週齢雄性SDラットの背部皮下に、22G注射針で投与した。投与から所定の時間後にラットを屠殺して投与部位に残存する各マイクロスフェアおよびマイクロパーティクルを取り出し、この中の参考例7で得られた化合物を定量し、その初期含量で除して求めた残存率（%）を〔表1〕に示す。

【0099】

【表1】

	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
1日	96.6	96.6	93.2	94.7	94.5
1週	90.6	67.7	68.4	76.6	67.8
2週	82.0	48.4	44.6	35.9	37.9
3週	71.8	30.6	36.4	16.8	15.5
4週	72.7	25.7	33.0	14.4	26.0
5週	61.1	17.3	27.6	12.2	15.7

【0100】実験例2

実施例1で得られたマイクロスフェアを、参考例7で得られた化合物10mgに相当する量を秤量し、参考例8あるいは9で調製した分散媒0.1mlに分散し、6週齢雄性SDラットの背部皮下に、22G注射針で投与した。投与から所定の時間後にラットを屠殺して投与部位に残存するマイクロスフェアを取り出し、この中の参考例7で得られた化合物を定量し、その初期含量で除して求めた残存率（%）を〔表2〕に示す。

【0101】

【表2】

	参考例8	参考例9
1日	93.2	100.3
1週	68.4	81.7
2週	44.6	63.5
3週	36.4	65.5
4週	33.0	58.0
5週	27.6	40.1

【0102】表1の結果では、難水溶性である参考例7のみからなるマイクロパーティクル（比較例1）からの化合物の放出は著しく遅いことが示された。一方、本発明の実施例1ないし4のマイクロスフェアからは、難水溶性である参考例7で得られた化合物の放出が加速していることが明らかである。その程度は、実施例3と4で最も顕著であり、ついで実施例2、1の順に放出速度が加速していることが示された。表2の結果では、同じ実施例1のマイクロスフェアからの難水溶性である参考例7で得られた化合物の放出でも、分散媒中のヒドロキシポリマーの種類によってその速度が異なることが明らかとなった。すなわち、分散媒中のヒドロキシポリマーが*

* カルボキシメチルセルロースを用いる場合に比べ、ヒアルロン酸を用いる場合の方に良好な化合物放出の加速が認められた。

【0103】

【発明の効果】本発明の組成物は、難水溶性非ペプチド性G_nRHアゴニストあるいはアンタゴニストの含量を高くでき、かつその放出を制御あるいは加速することにより、確実な薬理効果を発現することができる。また、分散媒に用いるヒドロキシポリマーなどの水溶性ポリマーとの組み合わせにより、薬物の放出を制御することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K 47/30		A 6 1 K 47/30	
		47/36	
A 6 1 P 5/24		A 6 1 P 5/24	
		13/08	
		15/00	
		15/08	
		25/28	
		35/00	
		35/04	
	1 0 1	43/00	1 0 1
C 0 7 D 495/04	1 0 5	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z

F タ-ム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13
FF05 GG01 HH08 JJ01 LL01
4C076 AA11 AA61 AA94 BB11 CC27
CC30 DD43E EE01G FF15
FF31 GG21
4C084 AA17 MA02 MA05 MA16 MA38
MA66 NA02 NA12 NA14 ZA161
ZA811 ZB261 ZC031 ZC111
4C086 AA01 AA02 CB26 MA02 MA03
MA05 MA16 MA38 NA02 NA12
NA14 ZA16 ZA81 ZB26 ZC03
ZC11